

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1934-1935

N° 17

L'OR
ACTION SUR LES ORGANES
SANGUIFORMATEURS

(ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE L'HÉMOTOXIE AURIQUE)

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE

Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)

présentée et soutenue le

1935

PAR

Philippe COTTARD

JURY

{ MM. COUTIÈRE, *Président.*
PICON, *Professeur.*
RÉGNIER, *Agrégé.*

PARIS

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1934-1935

N° 17

L'OR
ACTION SUR LES ORGANES
SANGUIFORMATEURS

(ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE L'HÉMOTOXIE AURIQUE)

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE

Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)

présentée et soutenue le

1935

PAR

Philippe COTTARD

JURY { MM. COUTIÈRE, *Président.*
PICON, *Professeur.*
RÉGNIER, *Agrégé.*

PARIS

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

Personnel de la Faculté de Pharmacie de Paris

ADMINISTRATION

MM. GUÉRIN, *Doyen*, O. ✱, ☉ I.
P. LEBEAU, *Assesseur*, O. ✱, ☉ I.
P. DESPORT, *Secrétaire*, ✱, ☉ I.

PROFESSEURS

MM. GUÉRIN, O. ✱, ☉ I.	Botanique générale.
PERROT, O. ✱, ☉ I.	Histoire naturelle des Médicaments.
COUTIÈRE, O. ✱, ☉ I.	Zoologie.
LEBEAU, O. ✱, ☉ I.	Pharmacie chimique.
BOUGAULT, O. ✱, ☉ I.	Chimie analytique.
GORIS, O. ✱, ☉ I.	Pharmacie galénique.
TASSILLY, O. ✱, ☉ I.	Physique.
DAMIENS, ✱, ☉ I.	Chimie minérale.
HÉRISSEY, O. ✱, ☉ I.	Chimie biologique.
SOMMELET, ✱, ☉ I.	Chimie organique.
LUTZ, ✱, ☉ I.	Cryptogamie et Microbiologie.
FABRE, ✱, ☉ I.	Toxicologie.
LAUNOY, O. ✱, ☉ I.	Professeur sans chaire.

Doyen honoraire : M. RADAIS, O. ✱, ☉ I.

Professeurs honoraires : MM. BÉHAL, G. O. ✱, ☉ I. et DELÉPINE, O. ✱, ☉ I.
membres de l'Institut, et GUERBET, ✱, ☉ I.

CHARGÉS DE COURS

MM. MARC HONNORAT, ✱, ☉ I.	Législation et Déontologie pharmaceutiques.
LAUNOY, O. ✱, ☉ I.	Pharmacodynamie.
DELABY, ✱, ☉ I.	Hydrologie et Hygiène.
PICON, ☉ I.	Chimie minérale.
BACH, ☉ I.	Microbiologie.
FLEURY, ☉ I.	Chimie organique.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. DELABY, ✱, ☉ A.	MM. MASCRÉ, ☉ I.	MM. BEDEL, ☉ I.
PICON, ☉ I.	FLEURY, ☉ I.	RÉGNIER, ☉ I.
	BACH, ☉ I.	

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. BEDEL, ☉ I., agrégé, chargé des T. P. de 1 ^{re} année	Chimie générale.
FLEURY, ☉ I. et RÉGNIER, ☉ I. : agrégés, chargés des travaux de	Chimie analytique.
SOUÈGES, ☉ I.	Micrographie.
LEROUX, ☉ I.	Physique.
DEVAL, ✱, ☉ I.	Microbiologie.
DELABY, ✱, ☉ I., PICON, ☉ I. et MASCRÉ, ☉ I. : agrégés, chargés des Travaux généraux de 4 ^e année,	

Bibliothécaire en Chef : M. BERNARD, ☉ I.



« *In memoriam Matris meae* »

A MONSIEUR LE PROFESSEUR H. COUTIÈRE

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de Zoologie à la Faculté de Pharmacie

Témoignage de respectueuse gratitude.

L'OR

ACTION SUR LES ORGANES SANGUIFORMATEURS

Avant-propos

C'est notre affectation militaire au laboratoire de Séro-Bactériologie de l'hôpital Gaujot, de Strasbourg, qui aura été le point de départ de cette thèse.

Là, en effet, nous avons pu sous la direction éclairée et bienveillante de M. le Commandant Fricker, Médecin et Spécialiste des Hôpitaux militaires, Docteur ès Sciences, parfaire certaines connaissances que nous avaient inculquées nos Maîtres à la Faculté de Pharmacie de Paris.

Une propension à tout ce qui est biologique, stimulée par les recherches poursuivies par le Commandant Fricker, et auxquelles il daigna nous associer, nous incita à étudier certains phénomènes, certaines maladies dont l'étude ou le diagnostic dépendent, en grande partie du laboratoire.

C'est ainsi que nous fûmes amené à nous intéresser particulièrement à l'hématologie. L'initiation à cette science fut, d'ailleurs, assez pénible. Il est, en effet, un mal auquel comme toutes les sciences biologiques, elle paie un lourd tribut : c'est « l'hermétisme ». Chaque auteur échafaude des hypothèses, bâtit des théories, rattache les éléments anormaux aux cadres qu'il a fixés

et les baptise de néologismes destinés à rappeler le but ou l'origine assignée. On arrive ainsi, à la création de « langages nouveaux, pleins de précipices, sortes de prismes au pathos, qui se doublent trop souvent du mépris de la syntaxe » (Professeur Coutière).

En possession d'une théorie, et grâce à une pratique journalière, nous avons pu réunir quelques observations inédites sur les répercussions hématologiques des intoxications par l'Arsenic, le Bismuth, le Mercure.

Après notre service militaire, M. le Professeur Coutière, que nous assurons de notre respectueux attachement pour son vivant enseignement et l'intérêt qu'il voulut bien témoigner à nos recherches, nous ouvrit les portes de son laboratoire, sur la recommandation de M. A. Salmon, Administrateur-Délégué de la « Coopération Pharmaceutique Française » de l'amitié de qui nous nous honorons.

L'étude expérimentale des répercussions que les sels métalliques peuvent avoir, en injection, sur le sang et les organes sanguiformateurs ayant retenu plus spécialement notre attention, nous nous sommes mis en relation avec M. le professeur agrégé Picon, dont nous connaissions les recherches sur les composés du Bismuth et de l'Or et les essais toxicologiques qu'il en faisait.

Nous sommes heureux de remercier M. le professeur Picon de son bienveillant accueil, de l'amabilité avec laquelle il voulut bien faciliter nos expériences, mettre son laboratoire à notre disposition et nous donner ses conseils ; qu'il soit persuadé de notre vive reconnaissance.

Nous remercions sincèrement M. le Professeur agrégé Régnier, qui avec M. le Professeur Picon, consentit à être membre de notre jury de thèse.

Nous assurons M. Rondeau du Noyer, chef des Travaux pratiques d'Histologie et de Parasitologie, assistant au cours de Zoologie, dont le concours nous fut précieux, de notre particulière gratitude.

Que M^{lle} M. Grimaldi qui nous familiarisa avec la pratique histologique soit convaincue de notre profonde reconnaissance, et de notre amitié dévouée.

Introduction.

O quanta est in curandis gravissimis morbis aura potestas.

Abraham Zacutus Lusitanicus.

L'emploi de l'or, ou plutôt des composés de ce métal dans un but thérapeutique est probablement contemporain des maux qui affligent l'humanité (Cf. Gourbillion, Bibliographie n° 61). Cette médication connue, naturellement, bien des vicissitudes, coupant des périodes de vogue. Au début du siècle dernier encore, elle fut prônée avec succès par Chrestien et Niel, de l'Ecole de Montpellier, dans diverses maladies, notamment la tuberculose et la syphilis ! Ce fut la constatation par R. Koch du pouvoir antiseptique du cyanure double d'or et de potassium, vis-à-vis du bacille tuberculeux qui rouvrit l'ère des expérimentations ; mais celles-ci ne se multiplièrent réellement qu'après l'introduction dans la médication antibacillaire d'un sel d'or peu toxique : l'hyposulfite double d'or et de sodium.

Si depuis, le nombre des sels d'or mis en circulation s'accroît continuellement, il ne semble pas, pourtant, que la pharmacodynamie en soit davantage précisée ou que leur innocuité soit plus grande.

En effet, les observations relatant les intolérances consécutives à cette thérapeutique sont particulièrement fréquentes dans la littérature médicale et celles-ci sont quelquefois très graves. En ce qui nous intéresse, c'est-à-dire les répercussions de cette médication sur les élé-

ments figurés du sang, Jacquelin et Allanic [77], Jacob et Douady [76], Angeras et Ginsbourg [5] et plus récemment Braillon [13] ont cité des cas d'agranulocytose avec évolution fatale ; bien des auteurs ont noté de la leucocytose ou de l'éosinophilie (Dumarest, Mollard et Pavie [39], Coste, Forestier et Bourderon [29], Achard [1], Ameuille [2], Jullien [80]).

L'étude expérimentale de l'hémotoxie aurique, tant en ce qui concerne les cellules sanguines circulantes, que les organes qui leur donnent naissance, nous a paru devoir être très intéressante. D'autant plus que si les essais physiologiques et toxicologiques sont assez nombreux (Juillard [79] : allochrysine, Demonfaucon [36] : crisalbine, Tiffeneau [129] : solganal, et à l'étranger Hansborg [64], Henius et Weiler [66...], Lomholdt [93...], Lombardo [92] etc.), aucun auteur à notre connaissance, n'a abordé cette face du problème.

*
* *
*

Nous avons divisé cet ouvrage en trois parties :

Dans la première, nous rapportons nos recherches hématologiques.

Dans la seconde : ce qui a trait à nos expériences toxicologiques.

Dans la troisième : ce qui concerne l'hématologie.

Chacune comporte la description des méthodes que nous avons suivies, nos travaux personnels et les conclusions que nous pensons pouvoir en tirer.

Après chacune de ces parties nous avons intercalé quelques courts chapitres traitant, soit des travaux qui n'auraient pas pu rentrer dans le cadre que nous nous étions tracé, soit des développements concernant l'ensemble de nos recherches.

PREMIÈRE PARTIE

RECHERCHES HÉMATOLOGIQUES

Préliminaires.

Le gros inconvénient de toutes les recherches expérimentales de ce genre est la nécessité de s'adresser à des animaux dont l'organisme soit assez semblable à celui de l'homme — les résultats obtenus devant être comparés à ceux fournis par la clinique et devant lui servir — qui soient assez résistants pour pouvoir subir des traitements prolongés et par conséquent, donner lieu à des observations minutieuses, et enfin d'un maniement suffisamment aisé pour permettre toutes les expériences nécessaires... Le choix en est assez restreint. Nous avons écarté le cobaye sur lequel nous n'aurions pu faire des prélèvements sanguins répétés pour nos formules et numérations globulaires et sur lequel les piqûres intra-veineuses ne sont guère commodes à faire, et le chien, trop encombrant et d'un entretien relativement difficile ; nous avons pris le lapin qui semble mieux répondre à ces desirata.

Seulement, cet animal est loin d'être le matériel idéal pour les recherches de l'hématologiste. Il présente des phénomènes vaso-moteurs assez marqués qui ne sont pas sans influencer un peu sur les résultats des numérations et formules. Nous avons donc d'abord dû nous livrer à des expériences pour savoir si ces phénomènes

de vaso-motricité n'étaient pas une contre-indication au choix dudit animal.

Dans une première expérience, nous avons cherché si les numérations des hématies et des leucocytes faites sur des prélèvements effectués à des intervalles de quelques minutes au même endroit, donnaient lieu à des différences de nombre. Nous n'avons rien trouvé de semblable. Les formules leucocytaires établies dans les mêmes conditions étaient identiques ou ne présentaient que des divergences insignifiantes.

Nous avons ensuite effectué des prélèvements tous les deux jours, deux fois par semaine et toutes les semaines ; nous en avons tiré les conclusions suivantes, valables pour les conditions dans lesquelles nous avons opéré. Si des variations considérables peuvent être quelquefois notées dans le nombre des globules blancs (pouvant atteindre le double) elles sont exceptionnelles, et dans l'ensemble, les chiffres obtenus oscillent peu, en plus ou en moins, autour d'un nombre moyen variable avec l'animal. On peut donc avoir une impression d'ensemble de la comparaison des diverses numérations et voir si le « nombre moyen » augmente ou diminue.

Les résultats donnés par les formules leucocytaires sont assez constants.

Les mêmes remarques doivent être faites au sujet des globules rouges, avec cette correction que l'amplitude des variations est bien moins grande (maximum observé 1/6).

Les conditions dont nous parlons plus haut sont les suivantes : animaux adultes, vivant en cage séparée, abondamment pourvus de nourriture et indemnes de toute maladie, y compris la gale du conduit auditif externe. Prélèvements effectués toujours au même moment de la journée...

Ce n'est qu'après ces essais que nous avons cru possible le choix du lapin comme animal d'expérience, étant spécifié que les variations quantitatives des éléments sanguins ne donneront lieu pour nous à remarque que lorsqu'elles se produiront plusieurs fois de suite dans le même sens, que ce soit en augmentation ou en diminution.

Embryologie des cellules sanguines.

Il nous a semblé nécessaire, au seuil de ces recherches, de rappeler brièvement la genèse et le développement ontogénique des éléments figurés du sang, ce qui nous permettra d'en fournir une description précise, de juger des troubles apportés dans la crase sanguine par le traitement et d'en donner une interprétation.

Il est courant de diviser l'embryologie sanguine en trois périodes : embryonnaire, hépatosplénique et médullaire ; nous nous conformerons à cet usage en spécifiant qu'il n'y a aucune solution de continuité entre elles, qu'au contraire, elles chevauchent un peu, et que seul, le développement progressif des organes spécifiques, tarit la production de ce que l'on peut appeler des « solutions provisoires » ; ces dernières conservant d'ailleurs leur potentialité originelle, ainsi qu'on peut le constater au cours de certaines maladies.

1^o Période embryonnaire ou mésoblastique. — Très rapidement — dès les premiers jours qui suivent la fécondation — se différencient dans l'aire extra-embryonnaire, des groupes de cellules, « les îlots du sang », qui vont grossir, s'étendre, se joindre ou non, formant un tissu vaguement réticulé dans lequel se creusent et s'or-

ganisent des lumières, ébauches des éléments vasculaires qui s'uniront à celles qui se forment parallèlement dans l'embryon.

Dans leur intérieur se trouvent des cellules sanguines provenant soit de la chute de cellules pariétales, soit de la mitose des mêmes cellules. Par frottement mutuel et contre les parois, ces cellules prennent une forme arrondie. Elles mesurent une vingtaine de microns, ont un gros noyau clair et un protoplasme peu abondant qui se colore faiblement (Cellules-Souches).

Par scissiparité naîtront des éléments plus différenciés et de taille diminuée, les mégalo blasts et les mégalo cytes. Le noyau se réduira, deviendra pycnotique, puis sera expulsé et simultanément le protoplasme se chargera d'hémoglobine, perdant sa basophilie pour devenir polychromatophile, puis oxyphile.

2^o *Période hépato-splénique.* — Elle commence vers la 4^e semaine de la vie utérine de l'embryon.

Aux mégalo blasts et mégalo cytes de la période précédente viennent s'ajouter, puis se substituer :

1^o Des normoblastes, et des normocytes — qui sont les globules rouges du sang circulant — auxquels le foie et la rate auront donné naissance par un mécanisme analogue à celui que nous connaissons. Ils diffèrent des premiers par un volume bien moindre : 6,3 à 7 μ .

2^o Et des éléments d'espèce différente, quoique de même origine, les myélocytes et les polymorphonucléaires dont nous parlerons plus longuement lors de la troisième période.

Le sang contient toujours des cellules indifférenciées d'origine mésenchymateuse, auxquelles on réserve le nom d'hémocytoblastes.

3^o *Troisième période.* — Nous assistons maintenant à la spécialisation des différents organes hémopoïétiques et à la formation d'un sang complet.

Normalement, les globules rouges, les polymorpho-nucléaires et les globulins, se forment uniquement dans la moelle ; les lymphocytes dans la rate, les ganglions et les follicules lymphoïdes ; les monocytes un peu partout aux dépens du conjonctif histiocyttaire.

Nous allons étudier la genèse de ces différents éléments dans l'organe où ils prennent naissance.

MOELLE

1^o *SÉRIE ÉRYTHROCYTAIRE.* — Nous avons vu le développement ontogénique de la cellule indifférenciée en normoblaste, puis hématie.

2^o *SÉRIE MYÉLOCYTAIRE.* — L'hémocytoblaste par réduction de son volume, condensation de sa chromatine, puis lobulation du noyau condensé d'une part, atténuation progressive et disparition de la basophilie du protoplasme en même temps que naissent en son intérieur des granulations amphophiles, éosinophiles ou basophiles d'autre part, va donner naissance aux polymorphonucléaires.

Durant cette évolution, on individualise les phases suivantes :

Myéloblaste. — Cellule de 20 microns environ, à noyau arrondi, volumineux, la chromatine s'y trouve plus ou moins abondante selon le degré de maturation de l'élément. Le protoplasme dessine une mince bande basophile autour du noyau qui est nucléolé.

Promyélocyte. — Le protoplasme se teinte moins fortement par les colorants basiques. Le noyau est un peu

plus condensé, le volume étant à peine diminué. La caractéristique de cette cellule est de posséder quelques granulations groupées, dans son protoplasme.

Myélocyte. — La basophilie du protoplasme est très atténuée. Les granulations y sont très nombreuses. Le noyau central a un aspect assez dense.

Métamyélocyte. — Protoplasme transparent et noyau légèrement lobé (Cf. tableau, fig. n° 9).

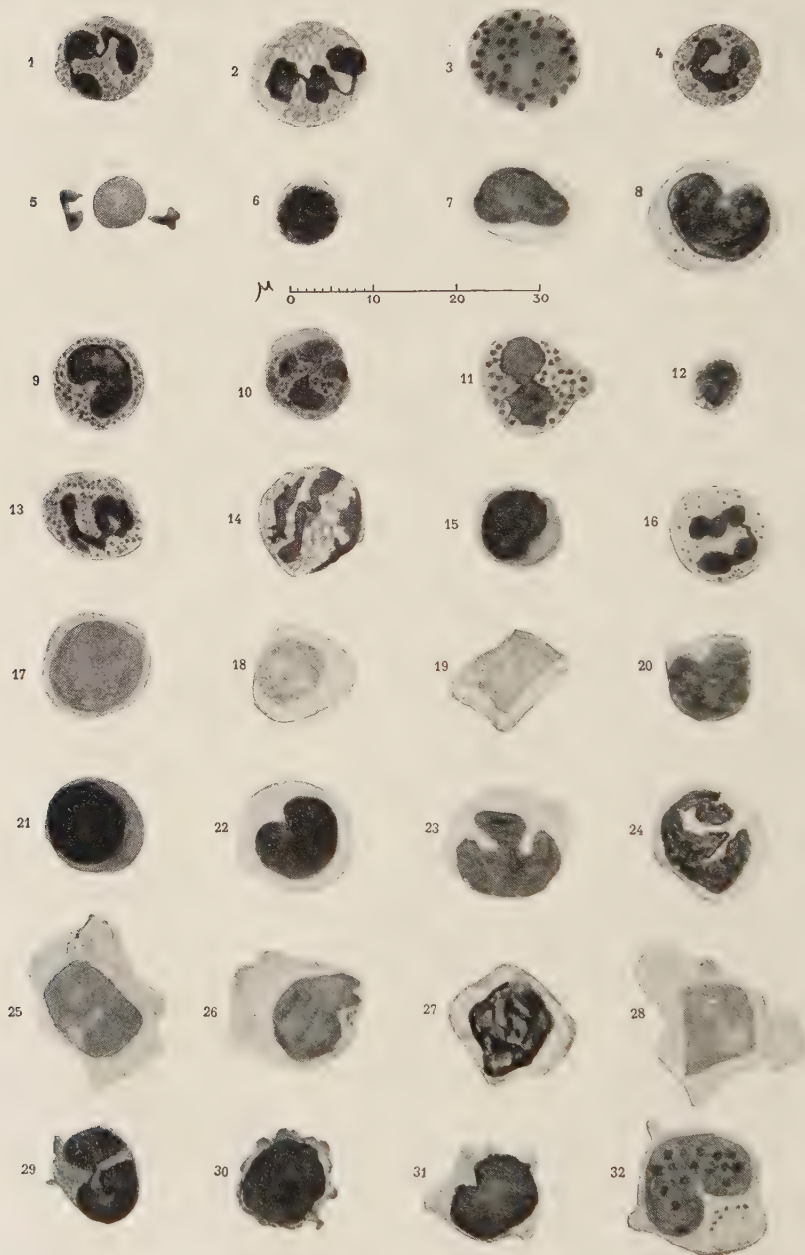
Polymorphonucléaire. — Mêmes caractères que précédemment mais taille diminuée (de 13 à 15 microns) et noyau d'aspect très polymorphe.

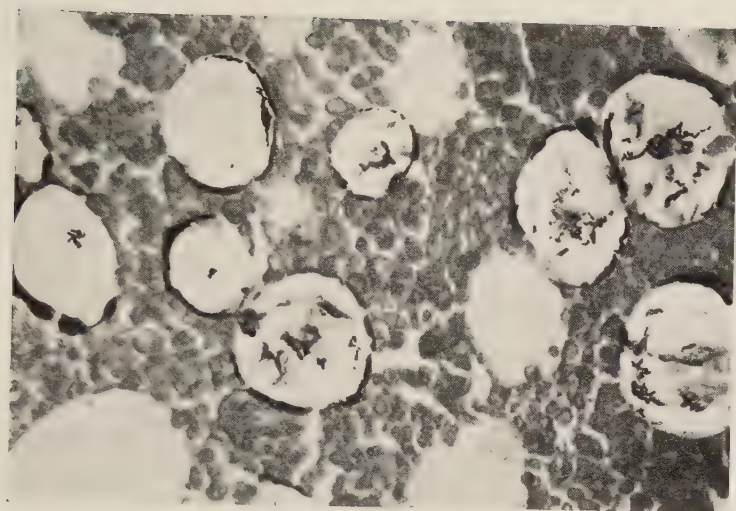
3^e SÉRIE MÉGACARYOCYTAIRE. — Les mégacaryocytes, éléments énormes de 40 à 60 microns et plus, proviennent de l'hémocytoplaste par l'intermédiaire du mégacaryoblaste et du mégacaryocyte lymphoïde (Ferrata et Negreiros Rinaldi), stades encore peu connus. Jeunes ils ressemblent à de grosses cellules lymphoïdes, à protoplasme très basophile, à contours réguliers, à noyau clair et vésiculeux. Plus âgés, les éléments s'accroissent considérablement de taille. Le protoplasme légèrement oxyphile peut émettre quelques prolongements irréguliers, destinés vraisemblablement à le fixer au milieu des autres éléments. Le noyau affecte la forme d'une masse volumineuse, à bords contournés ou lobés. A un stade plus avancé, le noyau se creuse, et prend la forme d'une couronne, à surface interne unie.

Leur taille interdit aux mégacaryocytes de passer dans le sang.

On admet actuellement que les globulins proviendraient de la clasmatose des granulations azurophiles dont ils se chargent en vieillissant.

Eléments normaux et anormaux du sang de lapin.





Détection histochimique de l'or dans la moelle osseuse
(Méthode P. Cottard).



Détection histochimique de l'or dans du conjonctif
(Méthode P. Cottard).

FORMATIONS LYMPHOIDES (rate, ganglions et follicules).

La cellule germinale indifférente s'y cantonne dans la production des éléments de la série lymphocytaire. Suivant un processus toujours identique : diminution de volume, réduction progressive de la taille du noyau et de l'importance du protoplasme, condensation de la poussière chromatinienne en un fin peloton, puis en travées plus épaisses, elle va, par divisions caryocinétiques successives, donner naissance aux lymphocytes en passant par les phases suivantes :

Lymphoblaste. — Cellule lymphoïde de 15 à 20 microns, à protoplasme basophile et noyau important. A la suite de différentes mitoses elle donnera le *prolymphocyte* de taille moitié moindre.

Le noyau très dense est constitué par trois ou quatre blocs chromatiniens serrés, de telle sorte qu'il est difficile d'y voir le nucléole qu'il contient. Le protoplasme sertit le noyau d'une mince bordure basophile, souvent peu visible. Le lymphocyte n'en diffère que par un protoplasme moins basophile et plus important. A cet état, il passe dans le sang circulant.

CONJONCTIF HISTIOCYTAIRE

On sait l'importance récente donnée à ce tissu, origine de la troisième lignée des éléments figurés du sang : la lignée monocytaire.

Les monocytes proviennent soit directement du réticulum des organes hémopoïétiques, soit des endothéliums des capillaires, soit de l'hémocytoblaste ; la description de ces cellules sera donnée avec celle des autres éléments du sang normal.

De l'histologie des organes sanguiformateurs, nous dirons simplement qu'ils sont, à l'origine, constitués par un plasmode mésenchymateux qui se transforme en syncytium, se fenêtre, s'organise en reticulum. Celui-ci englobera d'autres cellules de même origine, qui donneront naissance aux différents éléments figurés du sang, avec spécialisation.

Description des éléments figurés du sang circulant.

HÉMATIES.

Nous connaissons suffisamment ces éléments (Cf. embryologie) pour ne pas nous y arrêter.

POLYMORPHONUCLÉAIRES.

Ces cellules sont appelées généralement polynucléaires ou granulocytes; comme elle ne sont ni à plusieurs noyaux, ni les seules cellules granuleuses, nous avons préféré employer la dénomination anglo-américaine de : polymorphonucléaires, plus juste et qui permet de conserver l'abréviation de « poly » si souvent employée.

Elles mesurent sur étalements de 11 à 14 μ (12 en moyenne). Le noyau, qui est unique, apparaît sous des aspects extrêmement variés : il peut être bi ou trilobé, à peine échancré avec de petits pointements ou divisé en 3, 4, 5 parties réunies par un pont de chromatine plus ou moins visible. On doit retenir que plus il vieillit, plus il se divise. La chromatine y est à l'état de mottes séparées par des espaces clairs de parachromatine.

Le protoplasme est généralement incolore, hyalin et rempli de granulations dont l'affinité pour les colorants acides ou basiques a permis de diviser les poly en trois groupes : amphophiles, basophiles et acidophiles (ou éosinophiles), selon qu'elles sont colorées préférentiellement par les colorants acides (éosinophiles), basiques (basophiles) ou indifféremment par les colorants acides ou basiques (amphophiles).

Polymorphonucléaires amphophiles ou à granulations β (cf. tableau, fig. n^o 1). — Malgré leur nom, les granulations de ces éléments sont plus oxyphiles que basophiles ; car si les bleus basiques, — Bleu de Sabrazès, par exemple — les colorent bien en bleu foncé, les colorants panoptiques — May-Grünwald, Giemsa ou autre — les colorent souvent en rose vif, l'éosine s'y étant fixée électivement ; ce qui leur a aussi valu le nom de « pseudo-éosinophiles ».

Mais, dans ce dernier cas, il est rare de ne pas trouver sur un même frottis quelques éléments amphophiles dont les granulations sont violet clair.

Ces granulations sont un peu plus grosses et par suite moins nombreuses que celles des poly neutrophiles humains auxquels nous assimilons complètement les poly ampho. Leur nombre, variable avec les animaux, forme généralement 40 à 60 % du total des leucocytes.

Polymorphonucléaires éosinophiles ou à granulations α (cf. tableau, fig. n^o 2). — Leurs dimensions nous ont toujours paru supérieures à celles des poly-amphophiles ; ordinairement, ils mesurent 14 microns. Le noyau en est aussi beaucoup moins polymorphe, généralement bi ou trilobé.

Les granulations, qui occupent toute la surface du protoplasme, sont rendues caractéristiques par leur

volume et la disposition régulière qui en est le corollaire. A l'inverse de celles des éosinophiles humains, leur couleur est très variable. Le May Grünwald-Giemsa, les colore soit en orangé ou teintes voisines, soit en violet brun clair, en gris bleu ; elles ont alors des teintes semblables à celles des neutrophiles humains. Souvent elles sont incolores ou très peu colorées.

La substance protoplasmique est généralement assez basophile, plus colorée que les granulations, qu'elle « négative », en faisant ressortir nettement la grosseur et la disposition. Néanmoins, nous devons reconnaître que la définition de ces éléments n'est pas toujours facile.

Normalement, on en trouve moins de 1 % du total des globules blancs.

Polymorphonucléaires basophiles ou à granulations γ , mastleucocytes (Cf. tableau, fig. n° 3) — Ces éléments, si singuliers, que bien des auteurs hésitent à leur fixer la même origine qu'aux autres poly — et nous aurons à revenir là-dessus — sont caractérisés par leur aspect, leur structure et leurs granulations. Il arrive souvent que leur taille soit plus grande que celle des granulocytes amphophiles, mais moins régulièrement que pour les éosinophiles.

Le noyau très important occupe des $\frac{3}{4}$ aux $\frac{5}{6}$ de la surface totale de la cellule. Il est homogène, comme si la chromatine était dissoute dans la masse nucléaire, et est très peu évolué. Le plus souvent il se présente sous la forme d'une masse à peine échancrée, ou bien divisée en 2 ou 3 lobes par de fines incisures.

Les granulations γ de dimensions très variables et quelquefois plus grosses que les α des éosinophiles sont réparties : dans les formes jeunes : à la périphérie du noyau et dans ses commissures, cachant tout le proto-

plasme ; dans les formes adultes : sur toute la cellule, à laquelle elles donnent un aspect confus et que l'on peut comparer à une « masse d'armes ».

Ils peuvent former normalement jusqu'à 4 % du total des globules blancs.

On trouve encore dans le sang des polymorphonucléaires à granulations β et γ mélangées (Cf. tableau, fig. n° 4), celles-ci prédominant et les premières paraissant plus petites et plus denses que celles des mastleucocytes. On a l'impression d'éléments amphophiles dont « le nettoyage » ne serait pas complet. Nous les avons dénommés Poly A.

Enfin, on a signalé des cellules à bâtonnets acido-philés (pseudoéosinophile Stäbchenzelle, des auteurs allemands) ; nous avons rencontré à 2 ou 3 reprises des cellules mononucléées contenant 1, 2 ou 3 de ces bâtonnets, mais nous avons pensé qu'il s'agissait là de bactéries ou d'enclaves et nous ne croyons pas que l'on puisse en faire des éléments spécifiques.

On peut enfin rencontrer normalement quelques métamyélocytes sur un étalement.

LIGNÉE LYMPHOCYTAIRE.

Lymphocyte (Cf. tableau, fig. n° 6). — Cellule ronde de 6 à 8 microns, à protoplasme peu important et décrivant un mince ourlet de basophilie variable, et quelquefois peu visible, n'apparaissant qu'autour d'une partie du noyau, ou dans une encoche de celui-ci (à ces formes jeunes et non nécessairement pathologiques, on réserve le nom de prolymphocytes).

Le noyau est arrondi, d'aspect sombre ; sa chromatine, en grosses mottes agminées, cache le nucléole.

Le *Grand Lymphocyte*, *Moyen Mononucléaire* ou *Mésolymphocyte* (fig. n° 7) est la forme du même élément vieillie dans le sang. Sa taille atteint 9-12 microns ; il est ovoïde ; le protoplasme accru est généralement peu basophile ; le noyau dont la chromatine s'est étalée, est légèrement réniforme.

Les lymphocytes forment de 25 à 45 % du total des leucocytes, dont 5 à 10 % sont des Mésolymphocytes.

LIGNÉE MONOCYTAIRE.

Monocyte (fig. n° 8). — Nous avons vu la diversité d'origine de ce troisième élément du sang, dont la spécificité est loin d'être admise par tous les auteurs.

C'est une grande cellule de 14 à 20 microns, généralement 15 ou 16, arrondie, à protoplasme abondant, incolore ou bleuté, mais plus souvent gris plombé après coloration par les mélanges panchromiques. Il contient un nombre variable de très fines granulations azur. Celles-ci paraissent d'ailleurs, ne se trouver nombreuses que chez les formes adultes.

Le noyau est quelquefois encoché, en hile, en haricot. Il est remarquable, après coloration, par son aspect clair, sans tache, qui est dû à ce que la chromatine y est en grains très fins.

Le sang de lapin n'en contient guère, ordinairement moins de 1 %.

GLOBULINS (fig. n° 5).

Ces éléments, dont l'origine est encore bien mystérieuse et le rôle obscur, apparaissent sur les frottis comme de petites granulations ovoïdes hétérogènes

ayant moins d'un micron de diamètre, mais pouvant aussi mesurer 2, 3 μ . Les bords en sont ordinairement très irréguliers. Le centre (chromomère) qui apparaît comme nucléé, est occupé soit par un agglomérat de granulations, soit par quelques batonnets neutrophiles. Le pourtour (hyalomère) à peine teinté est très légèrement oxyphile. Ces organites sont souvent réunis en nombre considérable 30, 40, 50.

Ces différents éléments se trouvent dans les proportions suivantes dans le sang circulant :

Hématies	5.200.000 à 6.000.000	par mm ³
Leucocytes	8.000 à 12.000	—
Globulins	200.000 à 300.000	—

Sels d'or employés en thérapeutique.

Nous avons vu dans l'Introduction que le premier sel employé thérapeutiquement d'une façon courante fut l'hyposulfite double d'or et de sodium.

Sa formule $(S^2O^3)^2Au Na^3, 2OH^2$ le fait considérer comme le sel d'un acide complexe trivalent, l'acide aurothiosulfurique $[Au (S^2O^3)^2] H^3$.

Il contient 37,45 % d'or.

Sa solution aqueuse ne donne pas les réactions analytiques propres aux hyposulfites et aux sels d'or. Traité par un acide minéral dilué, il n'y a pas précipitation de soufre. L'acide oxalique ne le réduit pas.

Nous avons donc affaire à un complexe, c'est-à-dire à un composé où le métal est plus ou moins dissimulé à ses réactifs habituels.

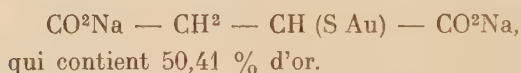
Tous les produits à base d'or utilisés en thérapeutique sont des complexes.

Tout naturellement, on a cherché, parmi les innombrables possibilités de conjugaison qu'offre la chimie organique, un radical jouant le rôle de support de la molécule (Travaux de Feldt, 44 et suivants).

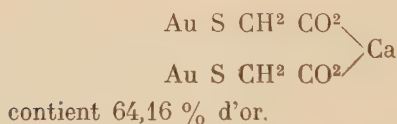
Parmi les produits spécialisés, utilisés médicalement, nous trouvons :

1° APPARTENANT A LA SÉRIE ACYCLIQUE :

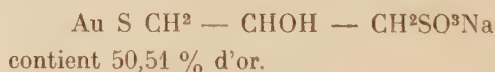
a) Le thiomalate d'or et de sodium (myochrysine) :



b) Le thioglycolate d'or et de calcium (myoral) :

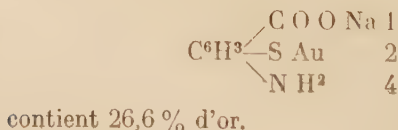


c) Le thiopropanolsulfonate d'or et de sodium (allochrysine) :



2° APPARTENANT A LA SÉRIE CYCLIQUE :

a) Le *Krysolgan*, 4 amino 2 aurothiophénolcarbonate de sodium :



b) *Le Solganal I*, p-aminométhylène sulfonate de sodium-o-aurothiophénol sulfonate de sodium :



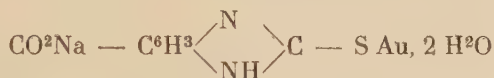
contient 36,5 % d'or.

c) *Lipaurol*, dithiocamphocarbonate d'or et de sodium :



contient 25 % d'or.

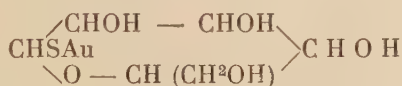
d) *Triphal*, aurothiobenzimidazol carbonate de sodium :



contient 44 % d'or.

e) *Aurophos*, sel double de sodium et d'or de l'acide aminoarylphosphinique.

f) *Solganal B*, aurothioglucose :



contient 50 % d'or.

M. Picon [110] a indiqué la préparation d'autres sels avec lesquels nous avons fait quelques expériences.

a) L'Aurothiosulfate de calcium ;



contient 36,84 % d'or.

b) L'Aurothiosulfate de quinine ;



contient 21,66 % d'or.

c) Le sulfure aureux colloïdal ;



contient 92,57 % d'or.

d) L'Aurothiolactate de sodium :



contient 60,82 % d'or.

Dans les composés organiques précédents, le métal est relié à la molécule par l'intermédiaire d'un atome de soufre et y est en partie dissimulé à ses réactifs ordinaires. Il existe, dans ces combinaisons, à l'état monovalent.

Pour diminuer les accidents causés par la chrysothérapie, Fournier et Mollaret (53), puis Thiers et Mollard (87), ont pensé à injecter, non plus des solutions aqueuses, mais des suspensions huileuses. La diffusion ralentie du métal diminuerait les dangers d'intolérance et augmenterait l'action chimiothérapique.

Le Solganal B fut le premier produit ainsi présenté en suspension huileuse.

Nos expériences ont été réalisées avec les sels suivants :

1. Sulfure aureux colloïdal ;
2. Aurothiosulfate de quinine ;
3. Aurothiolactate de sodium ;
4. Allochrysine ;
5. Crisalbine ;
6. Myochrysine ;
7. Solganal B.

Sauf la crisalbine qui a été injectée par voie intraveineuse, tous ces corps l'ont été par voie intramusculaire.

Techniques.

A. — MARCHE SUIVIE LORS DES INJECTIONS ET DES PRÉLÈVEMENTS.

On rase une petite surface de la partie haute de la cuisse et on la désinfecte bien soigneusement à l'alcool ou à la teinture d'iode. Il ne faut pas se contenter de couper les poils aux ciseaux, car on risque de contaminer l'aiguille de la seringue par passage à travers ceux qui restent, dont la stérilisation est très difficile à obtenir ; on pourrait ainsi occasionner des abcès. Les injections intraveineuses se font dans les veines auriculaires et presque exclusivement dans la marginale externe, bien apparente et ne fuyant pas sous l'aiguille.

Néanmoins, il est bon de choisir des animaux ayant un réseau veineux auriculaire important et saillant ; car des injections répétées abîment la veine, des eschares se forment, des oblitérations s'ensuivent, le courant veineux est détourné dans d'autres vaisseaux.

Nous contre-indiquons formellement, surtout si l'on veut faire un certain nombre d'injections, les massages de l'oreille avec un coton imbibé de xylol ou de toluène que nous avons vu conseillés pour obtenir de la vasodilatation ; ces produits très irritants entraînent une desquamation de la peau, accompagnée de sclérose des veines et au bout de quelque temps les injections deviennent impossibles à faire.

B. — DOSES INJECTÉES.

Pour permettre de comparer immédiatement les résultats obtenus en fonction des doses injectées, nous ne parlerons que des doses d'or métal par kilogramme

d'animal ; connaissant le pourcentage en or de chaque sel il est facile de savoir à quel poids elles correspondent. Nous avons fait trois séries d'essais :

Dans une première série, nous avons injecté une dose toxique ou subtoxique : 50 à 80 mgr. d'or métal par kilo d'animal (Lapins n^o A₈, A₉, A₁₀, A₁₆, 22).

Dans la deuxième, une dose moyenne et que thérapeutiquement on peut considérer comme normale : 2 mgr. 5 par kgr. La sensibilité des animaux d'expérience étant non pas proportionnelle, mais très inférieure à celle de l'homme, on peut admettre que cette dose correspondrait chez un adulte de 50 kgr. à l'injection de 10 à 15 cgr. de crisalbine, ce qui est une dose moyenne. (Lapins 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 23).

Enfin, dans une dernière série, nous avons injecté la même dose de 2 mgr. 5 d'or métal par kilo d'animal mais répétée jusqu'à effet toxique (L. 17, 19, 20).

C. — TECHNIQUE DES NUMÉRATIONS GLOBULAIRES.

Les techniques utilisées sont les mêmes qu'en clinique ; nous les exposerons rapidement.

On incise une veinule auriculaire d'un coup de vaccinostyle, ou mieux on la perce avec une aiguille ; généralement le sang s'écoule très vite — quelquefois il s'échappe par jets. On attend quelques instants, le premier sang pouvant être mélangé de lymphe, et on en aspire une quantité déterminée à l'aide d'une pipette mélangeur de Potain — on dilue dans un liquide isotonique. Nous faisons une dilution au 1/200 pour les globules rouges, ce qui pour un sang normal donne 13 hématies par carré de 1/2000 du mmc. de la chambre de Malassez, nombre facile à compter ; au delà les héma-

ties sont plus resserrées, empiètent les unes sur les autres et la numération devient malaisée et imprécise. Une dilution plus faible nous donnerait pour une commodité de lecture peu supérieure, la même erreur dans l'appréciation de la hauteur de la colonne sanguine dans la pipette de Potain — erreur à multiplier par un chiffre de dilution plus grand.

Pour les globules blancs, nous faisons une dilution au 1/10 avec la pipette spéciale pour globules blancs de Potain. Les causes d'erreur sont donc réduites au minimum.

L'hématimètre employé est celui de Malassez ; c'est une petite cuve à fond en verre, où sont tracées des lignes perpendiculaires formant des rectangles de 20 carrés, limitant chacun des volumes de $1/2.000$ de mmc.

Nous insistons sur le fait que toutes nos numérations ont été faites avec le matériel d'une même marque, et que nous avons vérifié ; car, nous étant servi de matériels différents, pipettes-mélangeurs en particulier, nous avons pu constater des divergences notables dans les résultats que nous obtenions.

Pour les globules rouges, nous avons compté 4 rectangles de 20 carrés et pour les globules blancs 10. Nous faisons ensuite la moyenne.

Voici maintenant quelques mots sur les solutions de dilutions employées.

Avec le simple soluté physiologique à 7 % nous avons formation de caillots dans le tube capillaire de la pipette mélangeur, et l'hémolyse était rapide, la numération devait donc être faite sans tarder. Avec la solution à 9 % nous avons encore des coagulums.

Les liquides nous ayant donné les meilleurs résultats sont les suivants :

I. Chlorure de sodium	0,60
Oxalate de Potassium	0,10
Eau distillée.....	100
II. Cl^2Mg	1 gr.
Citrate de soude	0,20
Eau distillée.....	100
(modification d'une formule de Fiessinger)	

et le liquide de Lazarus pour la numération exclusive
des leucocytes :

Acide acétique glacial	3 gr.
Bleu de méthylène	II gouttes d'une solution au 1/100
Eau distillée	100 gr.

Recherches sur les variations quantitatives des éléments du sang après injection de sels d'or.

A. — GLOBULES BLANCS.

1^o *Dose subtoxique.* (Cf. Tableaux L. 22). — Il y a leucocytose nette. Le nombre moyen des leucocytes passant de 9.000 à 14, puis 16.000, l'intoxication s'étendant peu à peu à tout l'organisme qui réagit en augmentant ses moyens de défense.

2^o *Dix doses moyennes* (Cf. Tableaux L. 14-15-16-23). — Aucun changement.

3^o *Doses moyennes longtemps prolongées* (Cf. Tableaux L. 17-19-29). — Le nombre de leucocytes, après être resté irrégulier, s'élève peu à peu mais jamais d'une façon considérable. Nous n'avons pas observé d'augmentation de plus du double. Cet accroissement n'est que temporaire et est bientôt suivi d'une diminution qui se termine par la mort de l'animal. Ceci est surtout net chez le lapin 17, le nombre des leucocytes s'abaissant au-dessous du chiffre primitif. Le lapin 20 que nous avons dû tuer, alors qu'il n'avait pas encore reçu un nombre d'injections aussi élevé que le précédent, ne présente que la première partie de ce phénomène.

En général, il y a leucocytose après un temps variant de 6 semaines (Solganal) à deux mois et demi (Crisalbine, Myochrysine). Cette différence de temps s'expli-

que, par le fait que le Solganal, huileux, s'élimine moins rapidement que les deux autres produits, en solution aqueuse.

Si nous observons les relations entre le nombre de leucocytes et le poids de l'animal, nous voyons que celui-ci va en s'accroissant régulièrement jusqu'au moment où il y a leucocytose. Il se produit alors une chute du poids.

Ces deux phénomènes : leucocytose et chute du poids *concordent toujours*.

B. — GLOBULES ROUGES

1^o *Dose subloxiqne* (Cf. Tableaux L. 22). — Il y a augmentation nette de globules rouges, se maintenant « en plateau » pendant plusieurs semaines.

2^o *Dix injections d'une dose moyenne* (Tableaux L. 14-14-15-16-23). — Il y a encore augmentation, mais celle-ci est essentiellement temporaire et cesse peu après les injections.

3^o *Doses moyennes longtemps prolongées*. (Tableaux L. 17-19-20). Deux périodes : les globules rouges augmentent dans la première, qui commence généralement avec les injections, mais peut aussi être plus lente à s'établir (L. 19) et dure de un mois et demi à deux mois. Dans la deuxième, ils diminuent progressivement jusqu'à la mort de l'animal.

Dans tous les cas il y a augmentation de poids corrélatrice à l'augmentation du nombre des hématies ; lorsque (III^e série d'essais) celles-ci diminuent, il y a chute de poids.

Tant pour les leucocytes que pour les erythrocytes, nous constatons donc une correspondance remarquable

entre les variations du poids et celles du nombre des éléments figurés du sang.

Comment expliquer ces variations quantitatives ? Doit-on supposer une action de l'or sur les organes hémato et lymphopoiétiques ? N'est-il pas plus simple de les expliquer par suite de phénomènes de vasodilatation sous l'action des sels d'or ?

Cette dernière hypothèse nous semble peu plausible, car les numérations sont faites trois jours après la dernière injection ; or, à supposer que les préparations auriques aient une action vaso-dilatatrice, il est certain que celle-ci serait de peu de durée. D'ailleurs, normalement, on a observé que l'injection de sels d'or est suivie de phénomènes vaso-constricteurs se traduisant physiologiquement par une augmentation passagère du nombre des pulsations (si la dose est suffisante).

La petitesse du pouls et l'hypotension constatées cliniquement ont toujours été rapportées à des intolérances.

Ne pourrait-on pas admettre une action pharmacodynamique de l'or semblable à celle du mercure, qui est considéré par les homéopathes comme un puissant anti-anémique ? ce que Porak concrétisait sous la formule suivante : « Le mercure à petites doses est un ferrugineux » (Cité par le Pr. Chevallier, 20 *bis*).

Sans entrer dans la molécule de l'hémoglobine, ce métal aurait une action favorisante vis-à-vis de l'édification de la molécule hémoglobique, excitante vis-à-vis du fer, qui en est le principal constituant.

On peut aussi supposer, plus simplement, que l'or a une action excitatrice vis-à-vis des mitoses des globules rouges, ce tropisme hématique restant à expliquer.

Recherches sur les variations qualitatives de la formule leucocytaire.

Techniques.

Nous faisons en même temps les prélèvements pour numérations globulaires et pour formules leucocytaires.

Nous renversons une lame bien propre et soigneusement dégraissée sur le sang qui s'écoule de la veine, de façon qu'une petite goutte y adhère.

Pour avoir des étalements convenables, il vaut mieux employer des lames neuves que l'on lave dans l'eau savonneuse et que l'on conserve dans l'alcool. Les lames qui ont déjà été utilisées doivent préalablement être décapées dans du mélange chromique dilué.

L'étalement du sang sur la lame peut se faire selon la méthode ordinaire, i. e., on approche une lamelle de verre au contact de la gouttelette de sang ; celle-ci s'étend par capillarité à la base de la lamelle, et l'on pousse le sang devant soi, après avoir incliné convenablement la lamelle. Cependant il nous a paru que nous obtenions des étalements plus réguliers et surtout moins d'altérations cellulaires en tirant la lamelle et... le sang à soi.

Nous nous sommes toujours bien trouvé d'employer des lames mises, selon une recette qui nous a été indiquée par le Dr Isch-Wall, peu de temps auparavant, dans une étuve à 37° ; on évite ainsi les déformations cellulaires, les rétractions du protoplasma...

Pour les recherches de cytologie (structure nucléaire, granulations...) nos lames sont immédiatement après

l'étalement, avant dessiccation, introduites dans un récipient contenant du liquide fixateur de Zenker ou de Helly, ce dernier préparé extemporanément :

1° ZENKER : On fait dissoudre à chaud ;

Cl^2Hg (Sublimé).....	5
$\text{Cr}^2\text{O}^7\text{K}^2$ (Bichromate de Potassium)...	2,50
dans eau distillée.....	100

La solution est assez longue à obtenir.

2° HELLY : On ajoute à 90 cmc. de liquide de Zenker 10 cmc. de solution de formol à 40 %, neutralisée par du carbonate de sodium en présence de papier de tournesol.

Les lames sont plongées dans l'une de ces solutions pendant vingt minutes environ. On les soumet ensuite à un lavage dans l'eau courante d'une demi-heure, trois quarts d'heure.

Ordinairement nos lames colorées par le mélange de May Grünwald-Giemsa, sont fixées par le premier de ces colorants (solution dans l'alcool méthylique d'un mélange neutre d'azur et de bleu de méthylène).

Nous déposons sur l'étalement un nombre de gouttes variable avec la surface à couvrir, ordinairement 10 à 15, et nous laissons agir deux minutes, sous un couvercle, pour ralentir l'évaporation de l'alcool. Nous ajoutons ensuite un nombre de gouttes d'eau distillée égal à celui des gouttes de colorant employé, et nous mélangeons par inclinaisons de la lame. On laisse en contact 2 minutes environ.

On rejette le colorant et on verse une solution au 1/20 de colorant de Giemsa dans l'eau distillée neutralisée, préparée extemporanément par mélange d'autant de gouttes de colorant que de cmc. d'eau. On laisse agir 20 à 30 minutes. On lave rapidement à l'eau distillée, on égoutte et on laisse sécher à l'air ou à l'étuve à 37°.

Nous déconseillons l'essorage entre deux feuilles de papier filtre qui souvent strie l'étalement.

Les temps que nous indiquons sont légèrement différents de ceux donnés par les traités d'hématologie ; ce sont ceux cependant qui nous ont paru les meilleurs, dans les conditions de nos expériences.

Avec des frottis récents, on obtient par cette méthode une lame colorée en carmin : c'est la « bonne teinte » ; mais il arrive avec des étalements anciens, ou par surcoloration, qu'elle présente une couleur bleue plus ou moins foncée ; l'établissement de la formule est alors rendu difficile surtout lorsqu'il s'agit de cellules anormales. Pour se débarrasser de ce bleu qui noie tout, nous plongeons nos lames dans une solution très diluée d'acide acétique (III gouttes d'acide cristallisable pour 100 cmc. d'eau).

On observe la décoloration de la lame par transparence. Quand la teinte carmin est obtenue, on lave rapidement à l'eau distillée et on sèche par exposition dans un courant d'air.

Une précaution essentielle est d'employer de l'eau distillée rigoureusement neutre. Nous la préparons de la manière suivante : 100 cmc. d'eau distillée, fraîche (car autrement elle s'acidifie au contact de l'air par dissolution du gaz carbonique), sont additionnés d'une ou deux gouttes de solution aqueuse à 1 % de rouge neutre, on verse une solution de soude centinormale jusqu'à teinte jaune orangé. (En milieu acide, cet indicateur a une teinte rose).

L'eau distillée neutralisée est conservée dans un flacon soigneusement bouché.

Nous avons vu, lors de la description des éléments normaux du sang, les résultats obtenus par coloration au May Grünwald-Giemsa.

Résultats expérimentaux.

Nous allons maintenant exposer les résultats de nos travaux ; on trouvera sous forme de tableaux : Les formules leucocytaires, les numérations leucocytaires et érythrocytaires, le pourcentage des principaux éléments du sang (polymorphonucléaires, lymphocytes, cellules d'irritation), leur nombre au millimètre cube et les poids successifs de l'animal traité, et cela semaine par semaine durant toute la durée de l'expérience.

PREMIÈRE SÉRIE D'ESSAIS

Animaux ayant reçu une dose subtoxique.

LAPIN 22.

Ce lapin a reçu le 21 avril, 50 mgr. d'or métal par kilog d'animal, en deux injections, une dans chaque cuisse. Il fut suivi pendant 6 semaines, temps après lequel on le sacrifia. Il avait alors pris 16,9 % en poids, étant passé de 3 kgr. à 3 kgr. 508.

Le sel injecté était de l'aurothiolactate de sodium.

Dates des prélèvements	Avant 21 4	Après					
		28/4	5/5	12/5	19/5	26/5	2/6
Nos des formules		160	164	166	172	176	184
Numérations globulaires :							
G. B. (en milliers)	9,6	14,5	13,2	12,8	16	17,2	16,3
G. R. (en 10.000)	540	664	653	704	552	570	663
Pourcentage leucocytaire :							
Poly	55	63,6	61,7	70,5	49,5	51	66,25
Lympho	44,5	—	—	—	—	24	29
Irritatives	0,5	36,4	38,3	29,5	50,5	25	4,75
Nombre p. mm ³ :							
Poly	5.280	9.222	8.078	9.024	7.920	8.772	10.598
Lympho	4.272	—	—	—	—	4.128	4.727
Irritatives	48	4.778	5.122	3.776	8.080	4.300	975
Poids de l'animal	3.000	3.000	3.143	3.213	3.458	3.448	3.508

DOSE SUBTOXIQUE
EQUILIBRES LEUCOCYTAIRES (L. 22).

Date des prélèvements	Avant 21/4	Après					
		28	5/5	12	19	26	2/6
N° des formules		160	164	166	172	176	184
Poly. amphophiles	51	55,3	53,3	66	39	40,7	58,5
— altérés par caryolyse		2	1		0,5	0,3	2,5
— pycnotiques				1,5			
— A.....						0,3	
— B.....		0,3		1,5		3	0,5
— Basophiles	3	5,3	6,7	1	9	5,7	4
— Eosinophiles	1	0,3	0,7	0,5	1	1	
Métamyélocytes		0,3					0,5
Myélocytes							0,25
Lymphocytes	34					15	22
— en division amitotique...			0,3	0,5		0,3	1,25
— à cytoplasme bourg.....							0,5
— immatures ou d'intoxica tion		12	29,7	16	17,5	2,7	
Mésolymphocytes	10,5					5	7
Microlymphoblastes		2,3	2,7		2	0,3	
Macrolymphocytes :							
âgés.....			1	0,5	0,5	0,7	
à protoplasme bourgeonnant.			1	0,5		0,7	
en division amitotique.....		0,3					
immatures ou d'intoxication		10,7	2,3	7,5	29	8,7	0,75
Monocytes	0,5	5,7	0,3	1	1	3	1
Cellules réticulaires				1		8	
Cellules histioides		1					
Monocytes d'irritation		2,7		1		2	0,25
à protoplasme bourg.....		0,7					1
à noyau tourmenté.....				0,5		0,3	0,25
Leucoblastes		1	1	1	0,5	2	0,25
Cellules altérées pour 100 G.B. .		4	0,3	1	3,5	2,3	1
Normoblastes.....					1 et 1 mégalo	0,3	
Indice nucléaire		356,5	327	367,5	347,5	366,5	375,5
Globulins							+++
Hémoglobine	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %

L'examen rapide des tableaux précédents nous montre que l'injection du sel d'or fut suivie d'une leucocytose avec *polymorphonucléose* ; ceci est tout à fait normal, et nous n'y insisterons pas, mais ce qui frappe c'est l'apparition

d'éléments altérés (Poly, à noyau en lyse, en pycnose) ou anormaux (cellules immatures ; à protoplasme bourgeonnant, à noyau en division amitotique...)

Nous allons donner la description immédiate de ces cellules pour la clarté de notre exposé, et nous reviendrons ensuite sur l'examen de l'expérience précédente.

ALTÉRATIONS PRÉSENTÉES PAR LES ÉLÉMENTS MYÉLOIDES

Poly. altérés par caryolyse (tableau, n° 14). — Nous avons désigné ainsi les éléments dont le noyau boudiné, mais jamais très compliqué, ne présente pas de structure nucléaire distincte. La chromatine étant, semble-t-il, dissoute dans le suc nucléaire (phénomène de caryolyse). On rencontre quelquefois dans le protoplasme un ou deux granules pycnotiques. La taille de la cellule est plus grande que la normale. Ces formes sont d'ailleurs assez rares.

Polymorphonucléaires en cytolyse. — Alors que les poly précédents conservaient un protoplasme intact, ceux-ci sont en histolyse ; i. e. la cellule a perdu son contour habituel ; la membrane semble avoir disparu, les granulations estompées s'essaiment autour d'un noyau plus ou moins lysé.

Nous n'avons pas intégré ces éléments dans les tableaux d'équilibre leucocytaire, à cause de leur trop grande dégénérescence ; mais nous avons chaque fois signalé leur nombre.

Pour P. Chevalier (21), cette altération est la conséquence de l'intoxication, qui frappe les éléments cellulaires les plus fragiles. Nous verrons que les cellules lymphoïdes ne présentent pas de telles altérations, et qu'on assiste seulement à l'apparition de formes nouvelles.

Poly pycnosés (tableau, n° 13). — Nous avons aussi rencontré, rarement, des poly dont le noyau présentait des signes de dégénérescence pycnotique : aspect sombre et très dense, sans structure, taille réduite.

Des éléments suivants : micropolymorphonucléaires et polymorphonucléaires B, les premiers sont anormaux et indiquent une division cellulaire irrégulière ; les seconds auraient pu être rangés dans les polymorphonucléaires A, mais nous tenions à les signaler spécialement, nous verrons dans la suite pourquoi.

Micropolymorphonucléaires (tableau, n° 12). — On désigne par ce terme des cellules mononucléées myéloïdes, arrondies ou ovoïdes, ayant de 4 à 6 microns ; le protoplasme peu important est pourvu ou non de granulations, le noyau est assez dense. On pourrait aisément confondre ces éléments avec des lymphocytes, mais ils sont moins réguliers et généralement plus petits.

Polymorphonucléaires B (tableau, n° 11). — Ce sont des poly baso présentant quelques grains ϵ en plage.

Le noyau est plus différencié morphologiquement que celui des baso ordinaires et est intermédiaire entre celui-ci et le noyau des poly amphophiles. Les contours en sont cependant peu nets.

Le cytoplasme est souvent oxyphile.

Les granulations γ peuvent manquer dans les formes les plus évoluées, mais le cytoplasme garde une teinte pourpre après coloration par le May-Giemsa, analogue à celle des éléments types.

Il semble y avoir transsudation chromatinienne dans le protoplasme, qui l'expulserait peu à peu après l'avoir condensée sous forme de granules pycnotiques.

Ceux-ci paraissent d'ailleurs pouvoir provenir directe-

ment du noyau. Ces deux processus permettent d'expliquer la réduction de taille du noyau par rapport à celui des baso.

ALTÉRATIONS PRÉSENTÉES PAR LES ÉLÉMENTS LYMPHOÏDES :

Ainsi que nous l'avons déjà dit, ce sont surtout des éléments anormaux et non plus altérés que nous allons rencontrer.

Cellules immatures ou d'intoxication (tableau, n° 18. — Ces éléments rencontrés principalement à la suite des injections toxiques où ils remplacent les lymphocytes normaux, sont caractérisés par un noyau d'aspect clair et homogène, pouvant contenir un ou plusieurs nucléoles et quelquefois aussi des vacuoles ; les unes ou les autres pouvant d'ailleurs manquer.

Le protoplasme n'est pas basophile. Il est vraisemblable que ce sont des cellules jeunes dont l'évolution aura été précipitée.

Cellules en division amitotique (tableau, n° 29). — Ces éléments par étranglement successif du noyau et du protoplasme vont donner naissance à des cellules-filles ; on ne rencontre généralement que les formes correspondant au premier temps ; ce mode de division est tout à fait irrégulier.

Cellules à protoplasme bourgeonnant (tableau, n^{cs} 29 à 32. — Ces éléments sont suffisamment désignés par leur dénomination. Ajoutons que ces bourgeons plus ou moins nombreux qui apparaissent à la périphérie de la cellule, sont souvent à divers stades de développement, depuis le simple pointement jusqu'au bourgeon nettement pédiculé. Ils mesurent de 1 à 2 μ . Cette

altération se retrouve chez les lympho, les macrolympho et les monocytes.

Lymphoblastes (tableau, n^o 15). — Noyau arrondi, nucléolé, protoplasme basophile, taille un peu plus grande que celle du lymphocyte.

Macrolymphocytes (tableau, n^{os} 17-20). — Ces éléments ne diffèrent des lymphocytes que par une taille plus grande — moitié plus grande environ.

Leurs caractères sont les mêmes que ceux des lymphocytes, mais ordinairement moins accentués, noyau rond, assez clair. Protoplasme basophile dessinant une mince sertissure autour du noyau.

On rencontre des macrolymphocytes : immatures, à noyau en division amitotique, à protoplasme bourgeonnant. Nous avons appelé « macrolymphocytes âgés » des formes dont le noyau présente une encoche ou une commissure ; le protoplasme est un peu moins basophile que dans la forme type ; d'autre part la chromatine du noyau paraît plus condensée.

Ces éléments sont, à notre avis, des cellules germinatives de Flemming ayant acquis des caractères de lymphocytes sans diminution de taille.

Cellules lymphoïdes réticulaires (tableau, n^o 19). — Cellules de taille variable, ordinairement celle d'un lymphocyte ou un peu plus grande, et dont les contours, tant nucléaires que cytoplasmiques, sont quadrangulaires, une longueur étant d'autre part plus grande que l'autre.

Elles présentent les caractéristiques suivantes : Noyau à fines travées chromatiniennes, cytoplasme ordinairement peu basophile, à zone périnucléaire plus claire.

Elles proviendraient soit d'un anneau lymphoïde cei-

gnant un centre germinatif en pleine activité, leur forme serait alors due au tassement des cellules les unes contre les autres ; soit d'un réticulum hyperplasié et en activité lymphoïde. (Cf. Cracium et Caffé, *La Réticulo-Endothéliose comme réaction du système*, n° 34.)

Cellules histioides (tableau, n° 27). — Ces cellules sont caractérisées par des dimensions variables, allant de celles d'un lymphocyte à celles d'un monocyte. Le noyau y est important, à travées chromatiniennes nettes et assez denses, le contour général de la cellule est arrondi, mais on trouve des formes polyédriques. Le protoplasme, en éponge, est assez basophile, le stroma étant seul coloré.

Ce sont vraisemblablement des cellules endothéliales particulières.

Monocytes d'irritation (tableau, nos 25-26-28). — Ces éléments ont une forme générale ovoïde, à contours irréguliers. Les dimensions en sont de 15 à 20 microns environ. Le noyau est d'aspect assez clair, homogène, présentant quelquefois de petites vacuoles. Il affecte des formes plus ou moins arrondies, quadrangulaires, en pain de sucre, mais jamais régulières. Sa position en est quelquefois excentrée. La fixation au bichromate-sublimé-formol permet d'y mettre en évidence la chromatine sous forme d'un fin réseau. Le protoplasme est assez basophile et peut contenir de fines granulations azur. L'origine endothéliale de certaines de ces cellules est évidente... On trouve de tels monocytes ayant un protoplasme bourgeonnant ou avec un noyau en division amitotique.

Il arrive que le noyau nucléolé peut revêtir des formes très compliquées, bicornues, (tableau, nos 23-24) ce qui lui donne un aspect « tourmenté ». Nous

avons signalé spécialement ces formes, lors de l'établissement des formules leucocytaires.

Nous avons trouvé aussi, mais très exceptionnellement, des noyaux en anneau.

Leucoblaste (Pappenheim) (tableau, n° 21). — Grande cellule à protoplasme basophile avec une pointe d'acidophilie, ce qui lui donne une teinte violacée après coloration par le May-Grünwald-Giemsa. Le noyau arrondi et important ne présente pas de nucléoles. Il est assez évolué et peut se comparer à celui du myélocyte.

L'aspect général de la cellule est celui d'un grand lymphocyte. Ces éléments que l'on a quelquefois assimilés aux myéloblastes, parce qu'on les rencontre dans la leucémie myéloïde, n'ont, d'après nous, rien qui puisse les rattacher spécialement à cette série. La maturation de l'hémocytoblaste perturbée sous l'influence du toxique donne ces formes anormales, à noyau plus évolué que le protoplasme.

Cellules souches. — Ces éléments très rares mesurent une vingtaine de microns environ. Ils sont caractérisés par le peu de contraste qu'il y a entre le noyau et le cytoplasme. Après coloration par le May-Giemsa, le noyau est bleuté et le protoplasme jaune pâle avec une légère teinte verte livide. La forme en est arrondie ou ovoïde, mais peut être moins régulière. Le noyau possède quelquefois un nucléole.

On a là affaire à des cellules provenant du plasmode indifférencié et ayant passé dans le courant circulatoire.

On voit d'après ces descriptions que, malheureusement, nous ne sommes pas encore « affranchis du règne des granulations, des filaments, des vacuoles, des réticulums considérés comme entités réelles, alors qu'ils

ne sont que des apparences transitoires et tout au plus des supports de substances » (Pr. Coutière, 33).

PREMIÈRE SÉRIE D'ESSAIS : DOSE SUBTOXIQUE

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS DE L'EXPÉRIENCE 22

A l'examen des tableaux, on remarque que les poly sont peu touchés. Il y en a bien quelques-uns d'altérés, et l'on observe même — une seule fois — la présence d'éléments à noyau pycnotique, mais en proportion toujours infime.

Les poly baso semblent augmentés de nombre.

Nous avons déjà dit que peu de temps après l'injection les lymphocytes ont été remplacés par des formes immatures; il y a aussi présence de lymphoblastes en petite quantité et qui ont disparu au bout d'un mois, date à laquelle l'on put retrouver des mésolymphocytes. La cinquième semaine il y eut une décharge de cellules lymphoïdes réticulaires, remplaçant d'ailleurs une partie des éléments immatures.

Il y eut accroissement léger du nombre des monocytes.

Les cellules en division amitotique n'ont jamais été très fréquentes; ce qui indique que l'altération des organes lymphoïdes n'a pas été profonde.

Nous avons noté une forte augmentation du nombre des globulins en fin d'expérience.

Les éléments à protoplasme bourgeonnant ont été exceptionnels. Nous ferons la discussion de cette forme d'irritation ultérieurement.

DEUXIÈME SÉRIE D'ESSAIS

Animaux ayant reçu dix doses moyennes.

Nous avons fait deux sortes d'expériences. Dans un premier temps, trois animaux, un mâle et deux femelles, ont reçu pendant 5 semaines, à raison de 2 par semaine, dix injections d'une suspension dans l'huile d'aurothio-sulfate de quinine, à la dose de 2 mgr. 5 d'or métal par kilo (lapins 14, 15, 16).

Nous voulions voir d'abord si le sexe avait une influence quelconque, et, d'autre part, connaître le temps nécessaire pour observer le retour à la normale.

Notre expérience a été compliquée par ce fait qu'il y eut copulation entre les animaux 15 et 16 durant leur transport, pourtant court, des clapiers au laboratoire.

Dans un deuxième temps, nous avons injecté différents produits aux mêmes doses que précédemment à divers animaux ; dans les conditions suivantes : 10 Injections bi-hebdomadaires et repos durant 10 jours. Ces animaux ayant montré des réactions peu différentes nous ne rapporterons que l'observation du lapin 23.

LAPIN N° 14 (femelle).

Nos des formules	96	93	66	116	118	70	
Date des prélèvements	Avant 27/1 1934	Pendant					A
		3/2	7/2	17/2	24/2	3/3	
<i>Désignation des éléments.</i>							
Poly. amphophiles	63	59,5	51	71	50	39,3	3
— altérés par caryolyse				0,3			
— A.....							
— B		2,5			0,5		
— Basophiles	1	1,5	1	1,7	2	2	
— Eosinophiles		1	2	0,7	0,5	1	
Métamyélocytes			2				
Myélocytes.....							
Promyélocytes							
Lymphocytes	31	25,5	36	11	37	38,7	5
amitosés			1	0,3			
à protoplasme bourgeonnant		0,5					
immatures							
Microlymphoblastes							
Mésolymphocytes.....	4	5,5	2	5,3	1,5	6	
Macrolymphocytes		0,5	1	2	0,5	6,7	
à protoplasme bourgeonnant				0,3			
à noyau en division							
à protoplasme bourgeonnant.....							
immatures.....							
âgés.....		1,5			0,5		
Monocytes		1,5	1	5,3	4	1	
Cellules lymphoïdes réticulaires						0,3	
Cellules histioides							
Monocytes d'irritation	1			1	1,5	1	
— à ptp. bourgeonnant			1		1,5	2,7	
— à noyau tourmenté				0,7			
— à noyau amitoté						0,7	
Leucoblastes			2		0,5	0,7	
Cellules de Türk				0,3			
Cellules souches							
Cellules myéloïdes histolysées.....		4		0,3		0,3	
— lymphoïdes —		3			2	2,3	
Normoblastes.....							
Globulins.....							

LAPIN N° 15 (*fémeUe gravide*).

94	46	108	112	120	123	129	132	139	143	145	151	152
Avant 27/1	Pendant											
	3/2	10/2	17/2	24/2	3/3	10/3	17/3	24/3	31/3	7/4	14/4	21/4
56,5	49,6	41,3 1,7	72,75 0,25 1,25 1	61,7	45,6 0,7	51	51	60,5 3	52	48 0,5 1 1,5 4,5 0,5	46	62
1,5	0,3 0,7 0,3	6,7	2	0,3 6 2,3	2	2	3,3 1,3	2,5 1 0,5	2,3 1,3	3,5 1,5	0,7 2	
0,5	0,3	0,3	0,25	0,3					0,3			
29,5	34 0,7	37,7 0,7 0,3	20,5 0,25 0,75	20,6 1	33	30 0,7	30,7 0,3 0,5	19 0,5	20,7	32	38,5 1	22,6
0,3	1,7	0,3 7,7	1,5	0,25	5,3	9	9	8	8	6	4	5
	10,5	0,3	11,3 0,25	0,3 0,3 0,3 0,6	0,3 0,3 0,7	1,3 0,7	0,3	2,5	2,7	0,5	3	
1	0,3 2 0,7	0,3		0,3	0,7 2		2	1,5	1,3 0,6 4,3	1 1 1	1	4,3 0,7 0,7 0,7 0,3 0,3
1,5	1,3 1	0,3 2	0,75 0,25	0,3	1 0,3 0,3	2 0,3	0,7 0,5	1	1 0,3	1 0,5	1	0,3 0,3
	0,3			1		1	1			1	0,5	0,3
1 1	1	0,3 1,7	0,25	1	0,7				0,3 1,3	3 1,5		0,3 0,3
	+	9 +		1,7			0,5				+++	

LAPIN 16 (mâle).

Date des prélèvements	Avant 27/1	Pendant				Après 9/3
		10/2	17/2	24/2	3/3	
Nos des formules	97	10	13	22	24	30
Poly. amphophiles	54,5	34	54,7	56,7	37,7	43
— altérés p. caryolyse		0,7	3,7	0,7		2,3
— pycnotiques						
— A		0,3			0,3	1
— B					0,3	0,7
— Basophiles	0,5	3,7	2,3	2,7	5,1	3,3
— Eosinophiles		0,3			0,3	1,3
Métamyélocytes						
Myélocytes						
Promyélocytes						
Micropolymorphonucléaires						
Lymphocytes	36,5	39,3	21,7	30,3	40,7	28,3
— amitosés		1			0,3	0,7
— à protoplasme bourgeonnant		2	1,3	1,00	1,	1
— immatures		0,3	0,7			0,3
Mésolymphocytes	7,5	8,7	5	1,3	5,7	5,3
Microlymphoblastes		0,7	0,3	1,3	0,3	1
Macrolymphocytes		2	2,7	1,7		2,7
— âgés			0,3	0,7	5,3	1,3
— à protoplasme bourgeonnant					0,3	
— à noyau amitotique					0,3	
— immatures		0,6	1	0,3		
Monocytes	1		1	0,3		
Cellules réticulaires		3	1	0,7	0,7	2,7
— histioides						
Monocytes d'irritation		1	3	1	0,3	1,3
— à protoplasme bourg. .		1,3	0,3			2,3
— à noyau tourmenté .						
Leucoblastes		1	1	1,3	1,3	1,3
Cellules lysées myéloïdes		1	1	0,7		0,7
— lymphoïdes			0,3		0,3	0,3
Normoblastes		2	1	0,3		

LAPIN 23.

N ^o s des formules	Avant	Pendant					Après	
	65	67	71	79	83	88	90	94
Poly. Amphophiles	57,3	54	41,7	49	55,3	52	43	45,3
— altérés	1			1,5		0,6	9,3	4
— pycnotiques						0,4	1	1,3
— A	0,3							1
— B	0,7			1	0,7	2,6	3	5,0
— Basophiles	3,3	4	5,3	1,5	5,7	0,4	0,3	1
— Eosinophiles	1		0,3	2,5	0,7	0,4	1	1
Métamyélocytes	0,3			1			0,3	
Myélocytes				0,5				
Promyélocytes				0				
Micropolymorphonucléaires					0,3	0,4		
Lymphocytes	28,6	27,5	43	20	23,6	17	25,7	17
en division amitotique	0			1		0,6	0,3	0,3
bourgeonnants					0,7			
immatures		2,5	2		3,3	0,4	1	2,3
Mésolympho	6,3	6,5	2	7,5	2,0	4,4	5	8
bourgeonnant								
Macrolymphocytes		0,5	2,3	4	0,7	5,6	3,3	1,3
âgés					1,7		1	0,3
bourgeonnants		0,5	1,3		1,3	2,4	0,6	
amitosés								0,3
jeunes				2				4
Microlymphoblastes						2,4		
Monocytes	1	4	1	2	0,6	1,4	1,6	1,3
Cellules réticulaires			0,3		1		1,3	
Cellules Histioides					2			
Monocytes d'irritation		0,5	0,7	4	0,0	4,3	1	4
bourgeonnant				2,5		2,6		2
à noyau tourmenté						1		
à noyau amitotique						0,4		
Cellule de Türk					0,3			
Leucoblastes						0,6	1	
Cellules souches								0,3
Cellules lysées myéloïdes								
— lymphoïdes	0,3	1,5		0,5		1	0,7	2
Noyaux				0,5		0,4		
Indice nucléaire	343			419		359,5		341
Globulins							+	+
Hémoglobine %	100	100	100	100	100	100	90	90

LAPIN N° 14.

Dates des prélèvements	Avant 27/1	Pendant						Après 9/3
		3/2	7/2	17/2	24/2	3/3		
Nos des formules	56	93	66	16	18	70		28
Numération G. B. (en milliers)	11,1	11,8	8,3	9,1	9,7	10,6		8,3
Globulaire G. R. (en 10.000)	520	592	588	616	586	594		528
Equilibre leucocytaire { Lympho Irritatives	6½	64,5	56	73,7	53	42,3		37
	35	31	38	46,3	38,5	44,7		57,3
	1	4,5	6	10	8,5	13		5,7
Nombre par mm³ { Poly. Lympho Irritatives	7.104	7.611	4.646	6.706	5.141	4.483		3.071
	3.885	3.658	3.154	1.403	3.734	4.738		4.755
	111	531	500	911	825	1.379		474
Poids de l'animal	3.458	3.418	3.553	3.768	3.918	3.858		4.080

LAPIN N° 15.

Dates des prélèvements	27/1	3/2	10/2	17/2	24/2	Après						21/4
						3/3	10/3	17/3	24/3	31/3	7/4	14/4
Nos des formules	Avant 94	46	108	112	120	123	129	132	139	143	145	151
Numération G. B. (en milliers)	8,9	11,5	6,3	7,6	10,7	9,1	9,5	7,8	8,5	8,3	9,4	7,9
Globulaire G. R. (en 10.000)	584	560	560	590	620	634	582	558	598	594	547	540
Equilibre leucocytaire { Poly. Lympho Irritatives	58,5	51,3	50	75,5	63,7	55,3	55	55,6	67,5	57,3	56	51
	40	34	37,7	20,5	32	38,3	39	39,7	27	28,7	38	42,5
	1,5	14,7	12,3	4	4,3	6,3	6	4,6	5,5	14	6	6,5
Nombre par mm³ { Poly. Lympho Irritatives	5.206	5.899	3.150	5.738	6.815	5.032	5.225	4.337	5.737	4.755	5.264	4.029
	3.560	3.910	2.375	1.558	3.424	3.485	3.705	3.096	2.295	2.382	3.572	3.357
	134	1.691	775	304	461				468	1.153	564	514
Poids de l'animal	3.518					583	570	367	3.970	3.593	4.098	4.003

Dates des prélèvements	Avant 27/1	Pendant						Après 9/3
		Nos des formules						
		10/2	17/2	24	3/3	24	30	
Numération globulaire { G. B. (en milliers) G. R. (en 10.000) }	97							
	7,6 520	6,8 510	8,5 564	13,1 668	8 610		6,7 534	
Pourcentage leucocytaire { Poly Lympho Irritatives }	55	39	60,7	60	43,7		51,6	
	44	48	26,7	31,6	45,7		33,6	
	1	13	12,6	8,3	10,6		14,8	
Nombre au mm ³ { Poly. Lympho Irritatives }	4.180	2.652	5.159	7.860	3.496		3.457	
	3.344	3.264	2.269	4.139	3.656		2.251	
	76	884	1.072	1.101	848		992	
Poids de l'animal	3.588	3.728	4.058	4.318	3.603		3.818	

Dates des prélèvements	Avant 5/5	Pendant						Après	
		12/5	19	26	2/6	9/6	16	22	
Nos des formules	165	167	171	179	183	188	190	194	
G. B. (en milliers).....	8,2	6,2	6	7,4	8,1	10,6	14,2	8,9	
G. R. (en 10.000).....	566	566	534	434	500	604	555	608	
Pourcentage { Poly. Lympho Irritatives	64	58	47,3	57	62,6	56,8	59	58,6	
	35	34	45	27,5	25,6	21,4	30,7	25	
	1	8	7,7	15,5	11,8	21,8	11,3	16,4	
Par mm ³ { Poly. Lympho Irritatives	5.248	3.596	2.838	4.218	5.070	5.680	8.236	5.215	
	2.870	2.108	2.700	2.035	2.073	2.268	4.345	2.285	
	82	496	462	1.147	957	2.652	1.619	1.460	
Poids	3.600		3.540	3.605	3.635	3.695	3.730	3.860	

Nous voyons que les conditions de l'expérience ne permettent pas de constatations intéressantes au point de vue quantitatif, sauf en ce qui concerne les hématies et les cellules d'irritation.

Qualitativement on remarquera que les injections de sels d'or sont suivies du passage dans le sang d'éléments réactionnels lymphoïdes, jeunes, à protoplasme légèrement basophile et dont la taille s'écarte de la normale, nous les avons appelés macrolymphocytes.

On rencontre encore quelques formes immatures ou d'intoxication à noyau clair, nucléolé et protoplasme, transparent, mais elles sont plutôt rares.

Les cellules à noyau amitotique et celles qui ont un protoplasme bourgeonnant se retrouvent en proportion minime, mais constante. Les cellules de Türk ont toujours été exceptionnelles. Nous avons rencontré deux fois des cellules souches et cela en fin d'expérience, c'est-à-dire à un moment où le blocage de l'organisme est maximum.

Il y a toujours une légère éosinophilie, de 1 à 2 %.

Les basophiles semblent augmenter de nombre, mais cela est très irrégulier.

Les hématies nucléées que le traitement fait apparaître vont en décroissant de nombre avec le temps.

Les étalements du *lapin 14* contenaient des amas considérables de globulins, englobant ou non des poly. Ces organites avaient ceci de particulier que leur protoplasme, « l'hyalomère », était basophile. Le chromomère était constitué par de courts bâtonnets.

Sur la lame 128, nous avons trouvé une cellule de 4 microns, dont 2 pour le noyau. Celui-ci affectait une forme en marguerite, les nucléoïdes qui le composaient étant bien distincts.

Le protoplasme était incolore, régulier. Il s'agit là

d'un érythroblaste nain en division caryocynétique.

Le *lapin 15* qui eut des petits en cours d'expérience ne semble pas avoir eu à souffrir plus particulièrement que les autres.

Le *lapin 16*, sans avoir présenté rien de particulier, n'a pas augmenté de poids aussi régulièrement que les autres. Les recherches histo-pathologiques nous permettront de donner l'explication de ce fait.

Le *lapin 23*. — En fin d'expérience, nous notons des signes d'altération des formes polymorphonucléaires.

Sur la lame 190, les poly sont plutôt petits (10 microns environ) et le noyau de beaucoup présente des signes de dégénérescence. Ces signes semblent encore plus accusés sur l'étalement 194 où les poly sont légèrement pycnotiques.

Dans ces deux cas, nous avons trouvé des poly laissant apparaître des plages protoplasmiques légèrement basophiles et proéminent sur le contour général de la cellule.

TROISIÈME SÉRIE D'ESSAIS.

Animaux traités par des doses moyennes
jusqu'à effet toxique.

Opérant suivant la même méthode que précédemment, nous injectons deux fois par semaine, sans interruption, des doses correspondant à 2 mgr. 5 d'or par Kgr. d'animal, des produits suivants :

Lapin 17. — Solganal : aurothioglucose, suspension huileuse.

Lapin 19. — Myochrysine : aurothiomalate de sodium en solution aqueuse.

Lapin 20. — Crisalbine : aurothiosulfate de sodium en solution aqueuse, préparée extemporanément et injectée par voie intraveineuse, alors que les deux premiers sels l'étaient par voie intramusculaire.

Dates des prélèvements	3/2	10/2	17/2	24	3/3	10/3	1 L	24	31	7/4
	Avant									
	D	103								
Nos des formules	D	103	112	119	126	131	134	137	141	144
Poly amphophiles.....	68,5	63	70	69,3	49,3	54,5	57,3	70,6	64,3	64,4
altérés	0,5			0,7						
pycnotiques										
A.	1			0,7						
B.	1				0		0,3	0,7	0,0	1
Basophiles	1	1,5	1,0	1,7	6	3	0,7	0,7	3,7	1
Eosinophiles	1	1,5	1,5		2		0,3	0,3	0,3	1
Métamyélocytes				0,7	0,3		0,3			
myélocytes				0,3					0,3	
promyélocytes										
Micropolynucléaires										
Lymphocytes	26,5	26	24,5	21,7	38	31	28,7	17,7	25	26,7
amitotiques.....							0,3	0,7	0,3	
bourgeonnant							0,3	1,3	0,7	0,3
immatures.....					0,0			0,0		
Mésolympho	1	5	2	0,7	1	4	5,3	4,3	0,7	1,3
bourgeonnant										
amitosés										
Macrolymphocytes.....					0,3	0,5				
âgés					0,7	1			0,3	
bourgeonnant					0,7	1			0,3	
à noyau amitosé										
immatures.....										
Microlymphoblastes					0,3			0,7		
Monocytes.....	0,5	3	1	3,3	0,7	3,5	3	0,7	1,7	1,3
Cellules réticulaires							1,3		0,7	0,3
Cellules Histiocytaires								0,3	0,3	0,7
Monocytes d'irritation.....						0,5			0,3	
bourgeonnant				0,7	0,3		1,7	0,3	0,3	1,3
à noyau tourmenté						0,5		1		0,3
à noyau amitosé				0,3						0,3
amitosé et bourgeonnant						0,5	0,3		0,3	
Cellules de Türk										
Leucoblastes					0,3			0,7		
Cellules souches									0,3	
Cellules myéloïdes en lyse				1		1,5	0,3	0,3		0,7
Cellules lymphoïdes en lyse	1	1		0,7	0,3	1	0,3	0,3	0,3	0,3
Normoblastes				1	0	0,3	0,3		0,3	
Globulins.....										
Indice nucléaire		303								
Hémoglobine										
Anisocytose										
Polychromatophilie							+		+	+

(Solganal).

14	21	28	5/5	12	19	26	2/3	9	16	23	30	7/7	13	18	19
148	155	159	161	168	173	180	185	189	192	197	199	201	202	204	205
62	64	56,0	66,5	58	56,7	67,6 6	73,5 4	60,3 0,33	72,6 0,7	66,7	66	64 0,3	48	51,3	46
0,7 1,3	0,7 0,7 1,7 0,7 0,3	5,3 0,3	3,5	6 0,3 0,3	0,3 0,3 0,7 0,7	2 6 1,4 0,4 0,4	0 3 0,25	10 0,33 3 0,66	0,3 1 1	1,7	0,3 1,3 0,7 1	1,7 0,3 1	1 0,3 1,7	2,3	2,5
		0,7							0,3					0,3	
26 0,3	18 1 1,3	23,7 0,3	17,0 0,5	27 0,7	20,3	11,6 1	9 0,5	8,66 1,64	9	18,7 0,3 1,3	20,0 0,3 0,3	11,0 0,7	30 0,7	29,7 1 1,3	31 4
2,3	5,3	6	3,5	2	5,3	2,6	0,00 3,75	4	0,3 0,0 3,3	1,3	1,3	1	2,3	1,3	2,5
	0,7 0 0,3	3	0,5	0,7 1,3	0,3	0,3	0,25 0,25 1	2,0 0,3	4,6 1,3 0,3	3,7 1,3 1,3	4,0 0,3	9,5 1,7 0,3	6,0 0,6 0,7	2,6 1 0,7	3 0 1,5 1,0
3,7 0,3	3,3 0,7 0,3	3,3 0,7 0,3	6,5	1 0,3	8	2,4	0,75 0,75	6,00	0,3 0,66		2	4,3	6,3	4	5
1,7 0,3 1	0,7 0,3	0,3	0,5	0,3 0,7 1	0,3 0,7 0,3	0,6 2	1 2	1,5 0,3	0,3 1,3 1 1	1,3 1 0,3 0,3	1 0,3 1	0,7 0,3 1	0,3 3,7	0,3 0,7	2 0,5 1
			0,3	0,3	0,3	1		1	0,3				0,6		
0,7 1		2 0,7	0,5	0,3	1,7 0,3		0,25 0,50	0,33 1,33	0,3	1	0,3 1		7,7 1,7	4,3 0,3	3,5 0,5
							+++	++	+++	++	+++		0,5	0,3	1
						376,5	338,5	327,5	367,5				60 %	55 %	60 %
							+	+	+	+	+		+	+	+

Dates des prélèvements	Avant							
	3/2	7.2	102	17.2	24.2	3.3	40	17
Nos des formules	H	99	106	111	117	127	131 B	133
Poly. amphophiles	53	52	54.25	56.5	64	59	58.5	44
— altérés			0.25					0.5
— pycnotiques								
— A								
— B			0.25					
— Baso		3	6.75	2	4	4	5.5	7
— Eosino								
Métamyélocytes					0.3			2
Myélocytes								
Promyélocytes								
Micropolymorphonucléaires.....	0							
Lymphocytes	46	26	26.25	14.5	25.7	25	19.5	15.5
à noyau amitoté				0.5				
bourgeonnant					0.3		0.5	
immatures				8.5	3.7	3	14.5	26
Mésolymphocytes		17	10.5	8.5	0.3	1	1	3.5
Microlymphoblastes								
Macrolymphocytes			0.25					
âgés				0.5				
à protoplasme bourgeonnant ...					1.3			
à noyau amitoté								
immatures				2.5	0.3	6	0.5	
Monocytes	1	2	1.25	5		1		1
Cellules Réticulaires								
Cellules Histioides								
Monocytes d'irritation								
à protoplasme bourgeonnant ...								
à noyau tourmenté				0.5				
amitoté et bourgeonnant								
Leucoblastes			0.25	0.5		1		0.5
Cellules Souches				0.5				
Cellules de Türk								
Cellules myéloïdes en lyse	100	100	100	100	100	100	100	100
Cellules lymphoïdes en lyse			0.25	1.5		2		0.5
Normoblastes.....			0.25		0.3			
Globulins								
Hémoglobine								
Poisocytose								
Aolychromatophilie								

Myochrysine).

												Mort
24	31	7/4	14	21	28	5/5	12	19	26	2/6	8	16
136	142	147	150	153	158	163	170	175	177	181	186	191
43,5 1,5 0,5 4,5 0,5 2	28 3 4 6 1	49,3 0,3 1,7 1 1,3 0,3	44,6 1 0,3 0,3 6 1,3	45,3 0,7 2,3 0,7 2,3	56 0,3 1,7 3,7 0,7 0,3	63 0,25 4,75	68,3 5,00 0,3	67,0 1 5 	59,7 5,7	57,3 8 0,3 3,0 0,3	59,3 0,7 1,7 0,3 0,0 0,3	54,3 11 1 2 0,3 0,7 1 0,7
24 0,5 0,5 12 0,5 2 2,5 2 0,5 0,0 3	49 1 0,3 0,3 1 1 0,3 1 1 2 2 1	35,7 1,7 1,7 0,7 2 3,3 0,7 0,3	39 1,3 1 0,7 0,3 1 0,7 0,3 2	40,3 0,3 3,7 0,7 1 1,3 0,7 0,3	25,7 2 2,3 1,7 2,3 1,7 2,3 1,7 0,3	23,25 1 1,25 0,75 0,5 3,75 1,75 0,25 1,7	19 0,7 1,6 0,75 3,3 0,7 1 0,25 1,7	16,3 3 0,7 1 3 0,7 1,3 0,6 0,3	28,3 2 1 0,7 2 0,3 1 1 0,3 0,3	15 3 2 0,7 4,3 0,7 3 0,7	24,3 0,3 1,7 0,7 1,3 1,3 0,3 2,3 1 1 2,7 0,7	9 7,3 2 1,7 1,3 1,7 0,3 1,7 2 2
100 4,5 4,5 +	100 2 +	100 4,7 0,3 +	100 1,3 +	100 0,7 +	100 0,3 0,3 +	100 +	100 1 +	100 0,3 +	100 +	100 2 1 +	100 0,3 0,7 +++ 60% +	100 2 1,7 + 55% ++ +

Dates des prélèvements	3/3	11	17	24	31	7/4	14.4	21
	Avant							
Nos des formules	128	131 c	134	138	140	146	149	151
Poly. amphophiles	44,5	61	57,7	55	40	60,3	38	37,5
— altérés								
— pycnotiques						1,3	2	0,5
— A			0,3					
— B			0,7	6,5	3	2,3		3
— Baso	0,5	0,5	0,3		1	1		2
— Eosino				0,5		0		
Métamyélocytes								
Myélocytes								
Promyélocytes								
Micropolymorphonucléaires								
Lymphocytes	45	37,5	33	30	44	27	39	38,5
amitosés								1,5
à protoplasme bourgeonnant								0,5
immatures								
Mésolymphocytes	8,5		6,7	6	8	4	12	11
Microlymphoblastes								
Macrolymphocytes					1	0,3		0,5
âgés						0,3	3	
à protoplasme bourgeonnant					0,5	0,7		1
à noyau en amitose								0,5
immatures								
Monocytes	1,5	1	1,3	2	2	2	6	3
Cellules Réticulaires								
Cellules Histioides								
Monocytes d'irritation					0,5	0,3		0,5
à protoplasme bourgeonnant						0,3		
à noyau tourmenté								
amitosé et bourgeonnant								
Leucoblastes								
Cellules Souches								
Cellules Türk								
Cellules myéloïdes en lyse			0,3	0,5			3	1
Cellules lymphoïdes en lyse					1	1		
Globulins								
Indice nucléaire								
Hémoglobine								

(Crisalbino.)

28	5/5	12.5	19	26	2/6	9.6	16	23	30	7/7	13	20
157	162	169	174	178	182	187	193	196	198	200	203	206
33,5	62,5	57	36	21	60,7	66 4,6	11,7 2	32 2 30,7 1,7	64 0,4	67 3,3	83,25	14,3
0,5	1,5	1 0,5	1,7	0,3	0,3	1,6	39,7 1,3	0,7	0,6		0,25	32
4,5	2	3	4,3	2,7	1,7	0,4	0,3	1	0,6		0,25	0,3
0,5		2,5		2,3	1,7	0,6	1	2	1,6		0,75	0,3
0,5				0,3	0,3	0,4	0,3		1 0,3		1	0,7 0,3
										0,6		
44,5	28	31	48,7 0,3	54,3 0,3	28,3 0,3	13,4	20,7 1	16,3	20,0	9,6	8,5	22
0,5		0,5			1		3,3				0,25	
10,5	3,5	0,5	1,3	9,3	0,3	3,4	1,1 3,7 0	0,7 3	2,7	8,6	1	8,7 0,3
0,5	0,5	1 0,5	1,3 1 2	2,7 2,3 0,0	0,9 0,3 2 2	3 1 0,4	0,3 1 4,6 0,7	0,7 0,3 1 1	0,7 2,7 0,4	2,4 0,4 0,4	1,75 0,25	3,0 1 3,7 1 6,7
2	1,5	1,5	1,7	2,3	1,0 0,7 0	0,4	0,7	1,3	2,7 1	1	1,25	1
1 1,5	0,5	0,5 0,5	1 0,3 0,3 0,3	0,3 0,7 0,3 0,3	0,3 0,3 0,3 0,3	1 2,4 1,3 0,7	2,3 1,3 2,0 1,3	3 1,0 1,3 1	2,7 1,3	2 1 1	0,5	0,6 0,3 1
2	1,5	4		0,3 2,7	0,3	2 0,4	0,33	1,7 1	3,7 0,7	3,6 1	0,25 0,25	3
	+		+	+	+	+	+	90 %	375,5 90 %	70 %	90 %	90 %
				433,5	353,5 85 %	408 80 %						

Dates des prélèvements	Avant expérience										
	3/2	7	10	17	24	3/3	10	17	24	31	7/4
Nos des formules	D	91	103	112	119	126	131	134	137	141	144
G. B. (en 1.000) ..	16,8	15,7	19	25,4	18,8	14,6	16,7	17,5	17,2	28,6	21,8
G. R. (en 10.000) .	604	438	404	416	588	588	572	630	600	508	432
% :											
Poly.	73	47	66	72,5	73,4	57,6	57,5	59	72,3	68,6	67,4
Lympho	24,5	47	31	26,5	22,4	39	35	34	22	25,7	28
Irritation	2,5	6	3	1	4,3	3,4	7,5	7	5,7	5,7	4,6
Par mm ³ :											
Poly.	12.264	7.379	12.540	18.415	13.799	9.409	9.602	10.325	12.435	19.699	14.683
Lympho	4.284	7.379	5.890	6.731	3.742	5.694	5.845	5.950	3.784	7.350	6.104
Irritation	252	58	570	254	1.259	497	1.253	1.225	981	1.637	1.103
Poids			2.485	2.780	2.790	2.890	2.910	2.990	3.005	2.565	2.860

Dates des prélèvements	Avant expérience										
	3/2	7	10	17	24	3/3	10	17	24	31	7/4
Nos des formules	H	99	6	111	117	127	131 b	133	135	142	147
Au mm ³ :											
G. B. (en 1.000) ..	8,8	9	8,2	6,6	16,1	11,3	9,1	10,4	8,4	7,2	10,6
G. R. (en 10.000) .	640	528	632	514	532	658	570	524	632	624	704
% :											
Poly.	53	55	61,5	58,5	68,3	63	64	53,5	52,5	42	54
Lympho	46	43	36,75	23	26	26	20,5	19	36	49,3	37,3
Irritatives	1	2	1,75	8,5	5,7	11	15,5	27,5	11,5	8,7	8,7
Au mm ³ :											
Poly.	4.664	4.950	5.043	3.861	10.996	7.119	5.551	5.564	4.410	3.024	5.724
Lympho	4.048	3.870	3.013	1.518	4.186	2.938	1.865	1.976	3.024	3.549	3.955
Irritatives	88	180	144	1.221	918	1.243	1.684	2.860	966	627	917
Poids			3.433	3.168	3.301	3.445	3.318	3.566	3.573	3.623	3.823

Nº 17.

14	21/4	28	5/5	12	19	26	2/6	9/6	16/6	23	30	7/7	13	19
148	188	189	161	168	173	180	188	189	192	197	199	201	202	205
18 522	21,4 524	23,5 —	29,7 450	16,6 504	16,8 474	16 472	25 450	22,8 410	19,1 365	21,5 435	25,8 416	14,5 433	13,9 326	10,7 165
64,3 28 8,7	68 23,3 8,7	62,3 29,7 8	70 20,5 9,5	64,6 29 6,4	64,7 25,6 9,7	77,8 13,2 9	80,75 12,75 6,50	74,7 12,7 12,7	76 12,3 11,7	68,4 20 11,6	69,3 21,3 9,3	67,3 20 12,7	51 32,3 17,7	48,5 33,5 16
1.564 5.094 1.322 2.775	14.552 4.986 1.862 2.575	14.640 6.979 1.881 2.660	20.790 6.088 2.822 2.645	10.723 4.814 1.063 2.510	10.869 4.300 1.631 2.535	12.448 2.112 1.440 2.520	20.175 3.200 1.625 2.465	17.031 2.895 2.874 2.380	14.516 2.349 2.235 2.310	14.706 4.300 1.894 2.295	17.879 5.495 2.426 2.245	9.758 2.900 2.242 2.200	7.089 4.489 2.322 2.260	5.189 3.584 1.927 2.155

Nº 19.

14	21	28	5/3	12	19	26	2/6	8	16	Mort				
180	183	188	163	170	175	177	181	186	191					
6,3 16	11 704	12,4	19,2 536	14,9 544	14,9 408	17 458	17,5 416	15,1 446	13,2 362					
53,6 40 7,7	51,3 44 4,7	62,7 27,7 9,6	67,5 24,5 8	73,6 19 7,4	73 17,3 6,7	63,2 29 7,8	69 18 13	62,3 25 12,7	71 16,7 10,7					
3.376 2.520 404	5.463 4.840 517	7.775 3.434 1.191	12.960 4.704 1.536	10.966 2.831 1.103	10.871 2.577 999	10.744 4.930 1.326	12.076 3.150 2.274	9.407 3.775 1.918	9.656 2.916 1.728					
3.878	3.810	3.985	3.735	3.590	3.560	3.535	3.450	3.420	3.440					

P. Cottard

Dates des prélèvements	Avant expérience				31	7/4	14/4	21
	3/3	11	17	24				
Nos des formules	128	131 c	134	138	140	146	149	154
Numération globulaire :								
G. B. en milliers	9,4	15,6	13	8,1	5	12,8	7,7	6,2
G. R. en 10.000.....	538	551	510	500	660	641	640	586
% :								
Polymorpho.....	45	61,5	59	62	44	65	40	43
Lympho	53,5	37,5	39,7	36	52	31	51	49,5
Irritatives	1,5	1	1,3	2	4	4	9	7,5
Par mm ³ :								
Poly.	4.230	11.154	7.670	5.022	2.200	7.320	3.080	2.666
Lympho	5.029	4.290	5.161	2.916	2.600	3.968	3.927	3.059
Irritatives	141	156	179	162	200	1.512	693	475
Poids du lapin.....	2.675	2.485	2.670	2.680	2.815	2.980	3.150	2.995

SÉRIE III. — *Constatations.*

I. — Au point de vue myéloïde, la réaction est peu nette durant les premières semaines de l'expérimentation ; il y a augmentation ou diminution, légères, du nombre des polymorphonucléaires. Au contraire, il est constant d'observer de la polymorphonucléose, après un certain temps (plusieurs mois).

La constatation de ce phénomène nous paraît d'une grande importance. Pavie et Mollard (109), lors de l'étude clinique des modifications sanguines au cours de la chrysothérapie, admettent que la polymorphonucléose répond à la saturation de l'organisme par les sels d'or. C'est également notre avis. On arrive à ce moment à un blocage très poussé (il n'est jamais total) du système

28	5/5	12	19	26	2/6	9	16	23	30	7/7	13	20
157	162	169	174	178	182	187	193	196	198	200	203	206
676	10,6 542	9,3 584	6,2 596	7,8 620	13,9 500		6,0 487	18,3 504	13,9 504	10,9 496	11,6 485	16,3 426
39,5 55 5,5	66 31,5 2,5	64 31,5 4,5	42 50 8	27 64 9	64,7 28,6 6,7	73,6 16,8 9,6	56,3 23,7 19	69,4 19,3 11,3	66 22,7 11,3	73,7 18,3 8	86,5 9,5 4	50,7 23,3 26
	6.996 3.339 265	5.952 2.929 419	2.604 3.100 496	2.106 4.960 734	8.993 3.975 932		3.380 1.422 1.198	12.700 3.531 2.069	9.174 3.155 1.571	8.033 1.994 1.027	10.034 1.102 464	8.264 3.634 4.402
3.180	3.195	3.290	3.235	3.370	3.020	2.930	2.665	2.670	2.615	2.615	2.550	2.495

réticulo-endothélial et l'organisme réagit alors comme lors des processus infectieux.

Le lapin 17 présente peu avant sa mise à mort (nécessitée par son état) et cela après une expérience de cinq mois, un commencement de neutropénie ; celle-ci s'amorce progressivement et n'a pas l'allure brusque que l'on a parfois attribuée à ce phénomène en clinique.

On rencontre, de temps en temps, sur les étalements, des myélocytes, mais sans que cela puisse faire conclure à une atteinte grave de la moelle.

Il y a, généralement, éosinophilie. Eosinophilie minime, puisqu'elle se tient entre 1 et 2 %, et n'atteint jamais 3 % et dont on ne peut rien conclure, sinon à la présence d'or dans les organes générateurs. Les éosinophilies constatées en clinique, d'ailleurs rares (nous n'en avons jamais observées, sauf lors d'aurides), ne sont que des cas d'espèce, indiquant une susceptibilité

propre de l'individu chez lequel elle a été constatée.

Nous avons, à plusieurs reprises, fait des formules d'Arneth comptant 1 par lobe nucléaire et 0,5 par interlobe ou pointement suffisamment accentué, sans observer de grands écarts avec la normale ; une légère déviation vers la droite est cependant courante ; ceci incite à penser que si les sels d'or, ont une action accélératrice sur la production des hématies, il n'en est pas de même sur les polymorphonucléaires.

II. — Quant aux éléments lymphoïdes, ils réagissent suivant un processus pour ainsi dire invariable :

On voit, quelques jours après le début de l'expérience, passer dans le sang des cellules immatures, caractérisées par leur noyau clair, plurinucléolé, leur protoplasme hyalin et transparent ; elles sont très peu nombreuses et à cause de ceci n'ont pas toujours fait l'objet d'une mention spéciale lors de l'établissement de nos formules leucocytaires.

Il y a apparition de macrolymphocytes, à caractères moins évolués que ceux des lymphocytes, traduisant un trouble de la caryocynèse, qui se fait sans réduction de taille.

Les cellules à noyau en division mitotique, les cellules à protoplasme bourgeonnant s'observent en petit nombre d'une façon constante.

Après un temps assez long on note la présence de monocytes à noyau tourmenté.

Les leucoblastes ne se rencontrent que d'une façon irrégulière, quoique plus fréquemment en fin d'expérience.

III. — *Globules rouges* : Au commencement, on observe une réaction normoblastique qui n'est jamais

de longue durée et va en diminuant et disparaît. Après un laps de temps qui coïncide avec l'arrêt de l'accroissement de leur nombre, les hématies présentent des caractères réactionnels de polychromatophilie (surtout sur les formes les plus grandes) et plus tard, d'anisocytose, mais jamais fortement accentués.

Chez le lapin 17, on observe de nouveau, quelques semaines avant sa mort, la présence d'hématies nucléées sur les étalements.

Lapin 17 : Lamé 201. — On trouve sur cette lame deux éléments anormaux plasmocytaires. Un dont le noyau se divise en trois, la division se faisant dans un même plan et un autre dont le noyau est formé de deux boules réunies par un gros pont. L'une de ces « boules » est entourée de protoplasme granuleux, analogue à celui du myélocyte. L'interprétation de cette forme est délicate, nous avons pensé qu'il s'agissait d'un plasmocyte en train de donner naissance à un myélocyte (1).

Lamé 204. — Dans un plasmocyte de 6 microns 5, le noyau présente devant lui 5 petites boules nucléaires (caryorhexis).

Il est vraisemblable que le mode de réaction lymphoïde que nous connaissons va se trouver remplacé par un autre nettement pathologique. Car à la différence de ce que nous avons vu jusqu'ici, de telles cellules n'interviennent pas dans l'évolution ontogénique des éléments normaux.

Lapin 19 : Chez cet animal, on trouve des normoblastes d'une façon irrégulière pendant toute la durée de l'expérience.

1. Nous avons retrouvé une opinion semblable formulée par MM. Normet et R. Tardieu (106), lors de l'étude d'un cas de splénomégalie tropicale, à propos d'une cellule très différente.

Lame 131 B. — Présence d'un poly géant de 20 microns, certaines cellules histioïdes ont une plage protoplasmique oxyphile (phagocytose de globules rouges).

Lame 181. — Présence d'une petite cellule à noyau en marguerite et à protoplasme clair. Il s'agit vraisemblablement, comme nous l'avons déjà signalé, d'un érythroblaste en division caryocinétique.

Lame 191. — Les poly ont un noyau moins dense, d'aspect analogue sous ce rapport à celui des cellules jeunes.

Lapin : 20. Lame 196. — Présence d'une cellule allongée en massue, de 40 microns de long sur 20 microns de large, à l'extrémité renflée ; le protoplasme, hyalin, est très important ; le noyau est en croissant de lune (cellule réticulaire hyperplasiée et mobilisée).

Lame 206. — Nous avons vu pour la première fois une cellule de Rieder : élément assez grand, à noyau de poly, avec un protoplasme de monocyte, y compris les granulations azurophiles.

Les cellules lymphoïdes contiennent dans leur cytoplasme des granulations brunâtres, que nous avons interprétées comme des granulations auriques.

Accidents cliniques observés.

Nous ne parlerons que des animaux cités précédemment ; pour les autres, nous renvoyons aux publications de M. Picon (110 *bis*).

Les animaux des séries I et II n'ont donné lieu à aucune observation intéressante.

Signalons toutefois que l'autopsie du lapin 22 montra la présence d'une petite grappe de kystes situés entre la paroi abdominale et la peau, le plus gros pouvant avoir 1 cm. de diamètre.

Ces kystes sont remplis de pus qui révèle, à l'examen microscopique, la présence d'éléments cellulaires très dégénérés et pour la plupart transformés en une substance anhiste, au milieu desquels se trouvent quelques chaînettes de cocci, gram positif.

L'examen histologique montre une coque réactionnelle très importante.

Il s'agit vraisemblablement là d'une infection d'origine traumatique, n'ayant pas eu d'influence sur l'état général, puisque localisée et sans relation avec l'organisme.

III^e SÉRIE D'ESSAIS (Doses moyennes longtemps prolongées).

Lapin 17 (aurothioglucose-solganal B) présente au début de juin, c'est-à-dire après trois mois et demi de traitement, des taches purpuriques aux membres postérieurs, que la station transformera en petite plaies, dont la cicatrisation sera terminée à la mi-juin.

A la fin du mois, aux mêmes endroits, on voit de légères écorchures que le lapin se cause en se mordillant (prurit ?).

Vers le 10 juillet, on observe un début de paraplégie avec incontinence d'urine, l'animal se cachectise et il est tué le 19 du même mois après cinq mois d'expérimentation !

A l'autopsie, on trouve au-dessus des lombes une énorme collection purulente aseptique. Les inoculations répétées d'un produit huileux dans un espace restreint ont causé la formation d'un abcès qui, envahissant les gaines et les débordant, s'est créé un débouché entre muscles et peau.

L'examen microscopique du pus montre la présence de nombreux polymorphonucléaires et de quelques lymphocytes sans microbes.

Lapin 19. — Au début du mois de mai, c'est-à-dire trois mois et demi après le commencement de l'expérience, dans la région du cou et des épaules, apparaît une érythrodermite constituée par de petites croûtes, coupées de crevasses, surtout abondantes dans la zone sous-occipitale.

Il y a desquamation des croûtes et amélioration progressive et, au début du mois d'août, cette érythrodermie exfoliatrice avait disparu.

A peu près en même temps, on observe des plaies à vif sous les pattes postérieures, cicatrisées le 12, le 19 elles sont de nouveau écorchées, un saupoudrage au dermatol est effectué. Il y a cicatrisation. Quinze jours après, elles étaient encore ouvertes et, non plus seulement les pattes postérieures, mais aussi les antérieures. On lui fait des pansements, lavage à l'eau oxygénée très diluée, application d'une couche de pommade de Reclus

et l'on bande avec de la gaze ; malgré cela et sans doute à cause de la station sur cette partie des membres, on ne note pas d'amélioration, il y a infection et suppuration de la patte antérieure droite, gagnant les gaines et s'étendant, quand la mort survient.

Au commencement de juillet, il présentait des eschares de la surface d'une pièce de 50 centimes, dans la région sacrée, qui étaient presque guéries lors de sa mort. Celle-ci survint dans la nuit du 21 au 22 juillet.

A l'autopsie, on constate de graves lésions du tube digestif. L'estomac est distendu et si gonflé de matières alimentaires que sa paroi, dans la grande courbure, va en s'amincissant progressivement pour n'être plus réduite qu'en un voile muqueux. Le jéjunum est rempli de liquide, puis l'intestin, aérifère, présente de place en place quelques matières excrémentielles très dures. Le gros intestin est noir par suite des fermentations qui s'y sont produites. Il est probable que ce sont ces accidents digestifs qui ont entraîné la mort.

Lapin 20. — Cet animal, en traitement depuis mars, présente, au commencement de juin, une petite plaie sous la patte gauche ; une semaine plus tard, du purpura sous les ongles de la patte antérieure droite. Le 20 juillet, toutes les parties des pattes sur lesquelles l'animal se tient normalement sont à vif ; on les panse. A la fin du mois, il y a infection de la patte antérieure droite, mais les lavages et les pansements antiseptiques parviennent à l'enrayer et peu à peu la guérison se produit.

Mais la cicatrisation a dû être trop rapide, car le 18 juillet, nous remarquons qu'elle est gonflée et très dure, probablement à cause du pus qu'elle tient enfermé. Ce lapin est sacrifié le 20 juillet et à l'autopsie

nous notons effectivement la présence de pus caséeux sous les cicatrices.

L'examen microscopique de ce pus montre la présence de nombreux cocci, gram positif, en chaînette le plus souvent, quelquefois en amas de 3 ou 4, assez souvent en diplocoques qui sont vraisemblablement peu pathogènes, l'animal ne paraissant pas en avoir souffert.

Ainsi donc, tous les lapins de la troisième série d'essais ont présenté des phénomènes cliniques d'intoxication. Ces accidents sont de gravité inégale ; nous pouvons les ranger en deux catégories : ceux qui ont affecté la peau — et les autres. Les premiers étant relativement bénins, toutefois, il faut signaler que certains d'entre eux se reproduisent chez chaque animal. Le lapin 17 a présenté une érythrodermie exfoliatrice bénigne et qui a guéri spontanément ; le 19 a eu des eschares juste au-dessus de l'ischion que nous ne nous expliquons guère. Tous ont eu des atteintes purpuriques aux pattes, auxquelles ont fait suite des eschares, puis des plaies qui se sont infectées malgré les précautions prises. Le prurit probable et la station sur ces parties permet d'en comprendre l'évolution (des érythro-kératodermies ont été signalées en clinique à la suite d'injections de sels d'or : Gougerot n° 60).

Le commencement de paraplégie que présenta le lapin 17 peu de temps avant sa mort est un accident d'ordre beaucoup plus grave ; il était d'ailleurs accompagnée d'accident rénaux, se traduisant par de l'incontinence d'urine due au relâchement des muscles sphinctériens. Cet accident n'est pas rare dans les intoxications par les métaux lourds et il n'y faut pas voir, contrairement aux accidents précédents, une action propre à l'or.

Les troubles digestifs présentés par le lapin 19,

troubles qui ont entraîné sa mort, peuvent être attribués, soit à une contracture permanente des sphincters stomacal et anal, soit à un dysfonctionnement des fonctions hépatiques et plus particulièrement de la vésicule biliaire.

Empreintes

Pour voir immédiatement la réaction de certains organes, nous avons fait des « empreintes » : on applique très légèrement la surface cruentée sur une lame et cela une ou deux fois. Il est bon de renouveler la surface par excision et de recommencer l'opération. On fixe immédiatement et l'on fait une coloration comme pour un étalement de sang.

Les résultats doublant ceux fournis par l'histologie, nous serons très bref dans l'exposé de nos constatations :

Moelle. — La plupart en réaction normoblastique.

Rate. — Alors que nous n'avions trouvé qu'exceptionnellement des cellules de Türk dans le sang, il y en a couramment dans la rate. Les animaux de la série 1 en contiennent quelques-unes (L. 22), mais c'est surtout le lapin 20 (3^e série) qui en présente beaucoup.

Ces plasmocytes sont de taille variable, de 10 à 25 microns ; ils ont un protoplasme basophile caractéristique et un noyau rond et petit, excentré. Les contours de la cellule peuvent être polygonaux.

Un certain nombre (L. 20) ont plusieurs noyaux, généralement deux, de taille différente, ou bien leur noyau

révèle des formes prêtes à se diviser et très variables : bourgeon nucléaire, bourgeon pédicellé, noyau lobé profondément, plusieurs fois, dans un même plan.

A plusieurs reprises, nous avons constaté la présence sur frottis de grosses granulations, rondes, bleu-vert foncé, après coloration par le May-Giemsa (L. 19, 20, 22). Certains macrophages en étaient bourrés. Nous pensons qu'il s'agit là d'or.

La rate-17 contenait beaucoup de débris cellulaires, apparemment libres, d'autres étaient intra-cellulaires, nous n'y avons pas trouvé de plasmocytes alors que nous en avons signalé sur les étalements du même lapin. Il faut en déduire qu'ils provenaient d'autres formations lymphoïdes.

Nous n'avons que très rarement rencontré des formes bourgeonnantes, qui d'ailleurs apparaissaient comme ayant été apportées là par le sang, et cela, malgré de minutieuses recherches. Nous avons admis alors qu'il y avait eu vicariance de la rate par les autres organes lymphopoïétiques ; nous verrons ultérieurement ce qu'il en était.

Foie. — Il nous a semblé que la proportion des monocytes y était plus grande que dans le sang circulant.

Surrénales. — On y trouve presque uniquement des globules rouges et des lymphos et quelques monocytes. Nous y avons vu une fois un macrolympho à protoplasme bourgeonnant.

Les empreintes d'intestin, de mésentère... étaient normales.

Recherches biologiques.

Urée dans le sang. — Nous avons recherché s'il y avait répercussion sur la teneur en urée du sang. Nous n'avons rien trouvé de semblable. Les chiffres obtenus qui varient de 0 gr. 30 à 0 gr. 50 par litre sont normaux, même pour ceux qui ont été intoxiqués par la répétition des doses ; ce qui avait déjà été constaté.

Pigments biliaires. — Nous avons pratiqué cette recherche après la mort du lapin 19 dont l'autopsie nous avait révélé qu'il avait souffert de graves troubles digestifs, où la rétention biliaire aurait pu jouer un rôle. Nous n'avons jamais pu mettre en évidence la présence de pigments biliaires dans le sang.

La méthode employée était celle de Fouchet, extrêmement sensible.

A VI gouttes de sérum, on ajoute :

VI gouttes de réactif de Fouchet

C Cl ³ CO ² H.....	5 gr.
H ² O	20 —
Cl ⁶ Fe ²	2 emc.

On opère dans une capsule de porcelaine. Les grumeaux sont divisés avec une baguette de verre.

On attend 1/2 heure. La présence de pigments biliaires est démontrée par une coloration bleu vert. La coloration est instantanée pour une concentration de plus de 1/20.000.

Méthémoglobine. — La présence de la méthémoglobine dans le sang pouvait avoir une grande importance. On sait qu'un certain nombre de toxiques produisent la transformation de l'oxyhémoglobine en méthémo-

globine, qui en est un isomère, les deux atomes d'oxygène labiles et actifs sont devenus stables et inactifs parce que substitués différemment, et par conséquent ne peuvent plus servir à la respiration.

Nous l'avons recherchée au spectroscope et n'en avons jamais trouvé.

Viscosité sanguine. — Nous n'avons pas recherché si la viscosité sanguine était influencée, en ayant été dissuadé par M. Leroux, pharmacien chef de l'Hôpital Saint-Louis, dont les recherches (8g bis) et celles de son élève Bernou (8 bis) ont montré qu'elle ne faisait que refléter les variations globulaires.

Densité du sang. — Nous n'avons pratiqué cette recherche qu'à l'occasion, en utilisant la méthode Hammerschlag ; on prend du chloroforme et de la benzine dont on fait varier les proportions jusqu'à ce qu'une goutte de sang versée dans le mélange y reste en suspension. La densité du sang est alors égale à la densité du liquide, que l'on mesure au densimètre.

Elle diminue dans la période anémique des animaux de la série III, ce qui pouvait être prévu.

Sédimentation (Méthode Westergren). — On observe la chute des globules rouges dans des tubes très fins gradués en millimètre et contenant du sang citraté, jusqu'à un niveau déterminé.

Cette recherche n'a été faite que sur des animaux de la série III au moment de leur mise à mort, étant donnée la quantité de sang qu'il nous fallait prélever.

Nous avons obtenu des chiffres supérieurs à la normale :

	Après 1/2 h.	Après 1 h.	Après 2 h.	Après 3 h. 1/2	Après 24 h.
Lapin 17.....	4	13	26	35-40	plus de 100
Lapin 20.....	4	11	27	40	100
Normalement .	5 à 7 mm. par heure.				

Temps de saignement. — Nous incisons une veinule auriculaire dénudée d'un coup de vaccinostyle, et recueillons le sang sur un papier filtre de temps en temps, pour permettre un écoulement libre. Ce temps a toujours été normal, variant de 2 à 3 minutes.

Temps de coagulation. — Etant donné la faible quantité de sang dont nous disposions, nous avons opéré sur lames couvertes. On observe la déformation d'une grosse goutte de sang que l'on y a déposé. Les temps ont toujours été inférieurs à 10 minutes. Ordinairement, la coagulation était complète en 6, 7 minutes, donc normale.

Rétraction du caillot. — Normale et complète.

Résistance globulaire. — Cette étude a été faite selon la méthode usuelle qui consiste à verser une goutte de sang dans des liquides de concentration différente.

L'hémolyse commençait généralement vers 4,8, 4,6 et était complète à 4,2. On peut donc considérer la résistance globulaire comme n'ayant pas été diminuée à la suite de nos épreuves. Au contraire elle nous a paru quelquefois accrue.

Dosage de l'hémoglobine. — Nous avons employé l'hémoglobininètre de Tallqvist. Les résultats ont été rapportés sur les tableaux d'équilibre leucocytaire. Nous dirons simplement que la valeur globulaire n'a pour ainsi dire pas changé.

DEUXIÈME PARTIE

RECHERCHES TOXICOLOGIQUES

Pour être à même de juger de la toxicité des préparations auriques, il nous fallait connaître la quantité de métal fixée par les différents organes. Nous avons donc dosé l'or qu'ils enfermaient après destruction convenable. Nous allons examiner ces différentes phases.

Destruction des matières organiques.

Nous avons d'abord employé la méthode sulfonitrique.

Les prélèvements effectués au cours de l'autopsie de l'animal après examen macroscopique sont mis dans des capsules de porcelaine tarées, on les pèse et on verse dessus un mélange d'acides sulfurique et nitrique ($\text{SO}^4 \text{H}^2$: 1 vol., $\text{NO}^3 \text{H}$: 4 vol.) de façon à les recouvrir.

La « minéralisation » a été conduite différemment selon l'importance des pièces anatomiques. Pour celles qui ne pesaient que quelques grammes (rate : 1 gr. environ, cerveau 8 gr., cœur : 10 gr.) nous avons opéré au bain de sable. Pour les autres, nous nous sommes servi d'un appareil en pyrex analogue à celui préconisé par Kahane.

1° *Destruction des pièces pesant moins de 10 gr.* — Les capsules de porcelaine ont été choisies très minces pour permettre une répartition rapide de la chaleur et éviter

les surchauffes, et assez grandes pour éviter des pertes par projections.

Le chauffage est effectué au bain de sable et poussé très lentement et très progressivement pendant plusieurs heures. Il y a tout d'abord évaporation de l'eau, puis attaque des matières organiques ; la liqueur brunit ; on évite de chauffer à sec ; quand il ne reste plus que très peu de liquide noir, on laisse refroidir et on ajoute du mélange sulfonitrique. On recommence l'opération jusqu'à ce que le résidu soit sensiblement incolore ; à la dernière opération on évapore à sec. La capsule est alors chauffée à feu nu sur un bec Bunsen pour détruire ce qui reste de matières organiques. Cette phase de l'opération est menée très progressivement pour éviter les projections.

2^o *Grosses pièces.* — Nous avons employé, pour leur destruction, un appareil en verre Pyrex, analogue à celui de Kahane. Il consiste en un ballon de 1.500 cmc., à col large et court, sur lequel s'adapte un raccord portant un tube conduisant à un réfrigérant vertical ; à la partie supérieure du raccord se trouve adaptée une ampoule à robinet permettant de verser du mélange acide dans le ballon.

L'organe, plus ou moins réduit en bouillie par macération dans les acides, est introduit dans le récipient ; l'on ajuste le col, on chauffe d'abord rapidement (départ de l'eau), puis plus doucement ; certains organes riches en graisse produisent une mousse très abondante. Les vapeurs condensées sont recueillies dans un flacon. Le brunissement, qui se produit dans la liqueur, indique la destruction des matières organiques ; on poursuit celle-ci par addition de mélange sulfonitrique, jusqu'à ce que le liquide chauffé émette des vapeurs blanches,

opaques, d'anhydride sulfurique et ne noircisse plus sensiblement. On cohobe le distillat qui a pu entraîner un peu d'or dans des vésicules liquides. La destruction complète est enfin réalisée en chauffant à feu nu sur un bec Bunsen, comme il a été indiqué, cela après transvasement dans une capsule.

Ces techniques ont l'inconvénient d'être longues ; aussi nous avons utilisé ultérieurement la méthode de Kahane [83] à l'acide perchlorique et le dernier appareil qu'il a construit (1). Celui-ci se compose essentiellement d'un tube de verre Pyrex, deux fois recourbé, dont l'une des branches vient obturer le col du ballon laboratoire. A sa partie supérieure, cette branche porte l'ampoule à robinet contenant les réactifs (ac. nitrique, ac. perchlorique) que l'on désire introduire progressivement au cours de l'attaque.

L'autre branche forme réfrigérant et permet la condensation de la majeure partie des vapeurs émises. Elle est fixée par un bouchon sur une fiole conique à vide par l'intermédiaire de laquelle s'exerce l'aspiration de la trompe à eau. On évite ainsi que l'excès des vapeurs et les gaz provenant de l'attaque ne s'échappent dans l'atmosphère.

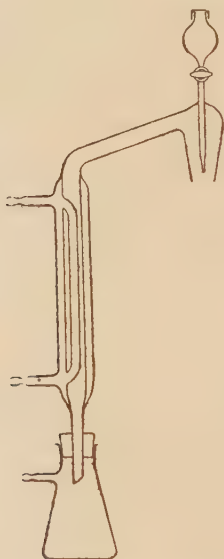
L'aspiration étant suffisamment forte, il n'est pas nécessaire que le ballon laboratoire contenant la matière organique à détruire fasse joint avec l'appareil ; ainsi le rodage peut-il être évité et le ballon utilisé peut-il être quelconque. De plus, il est possible d'agiter celui-ci pendant la chauffe et ainsi mieux surveiller la marche de l'opération.

1. Nous sommes heureux d'exprimer ici à notre ami E. Kahane, Docteur ès-sciences physiques, assistant du Professeur R. Fabre, nos vifs remerciements pour les directives qu'il nous a données et l'intérêt qu'il a pris à notre travail.

TECHNIQUE

(Méthode Nitro-Sulfo-Perchlorique de Kahane).

Le liquide de macération sulfo-nitrique des organes et tissus est chauffé sans précautions spéciales de façon à éliminer l'eau et une partie de l'acide azotique en excès,



l'appareil de Kahane étant introduit dans le col du ballon.

On chauffe d'abord rapidement et quand la température atteint environ 160° , i. e. : quand il y a brunissement, on introduit par l'ampoule à robinet un mélange de $\frac{1}{3}$ NO^3H (d : 1,39) et $\frac{2}{3}$ acide perchlorique (d : 1,61) (1).

Dans la première phase de l'opération, il y a eu solubilisation nitrique des matières organiques avec commencement de destruction. Dans la seconde phase, chaque acide va jouer son rôle destructeur.

1. Pour plus amples détails quant à cette technique, nous renvoyons aux publications de Kahane, n^o 83.

Les affusions d'acide se font en un goutte à goutte assez rapide. La liqueur s'éclaircit peu à peu et quand elle est devenue incolore, on arrête l'introduction du réactif. L'opération est alors terminée ; on continue de chauffer quelques minutes pour décomposer l'excès d'acide perchlorique.

On obtient par cette méthode, en un temps relativement court (15 à 20 minutes pour un organe de 10 à 15 gr.) une liqueur parfaitement limpide.

D'après les observations faites par Kahane et Stefanescu (83 *bis*), lors d'une opération bien conduite la quantité d'or ayant pu être entraînée est infime et négligeable.

Cette méthode est dépourvue de danger à condition de suivre strictement la technique indiquée et en opérant sur de faibles quantités de matières (inférieures à une dizaine de grammes). La destruction de plus fortes quantités doit être laissée à des chimistes expérimentés.

Dosage de l'or

Par les méthodes précédentes on obtient un liquide sulfurique renfermant les éléments fixes des tissus et organes. On l'évapore à sec pour éliminer tout l'acide et on reprend par l'eau régale. On concentre à chaud jusqu'à obtention d'un résidu, liquide, et aussi faible que possible.

Le dosage de l'or est effectué colorimétriquement. On utilise la réaction au chlorure stanneux (dite Pourpre de Cassius) qui est extrêmement sensible.

On prépare d'abord une gamme étalon en faisant une solution de chlorure d'or contenant 0 mgr. 25 d'or par cmc.

On choisit 6 tubes fins de 5 cmc. identiques et on introduit dans le premier $1/10$ de cmc. de la solution, ce qui correspond à 0 mgr. 025 d'or.

dans le 2^e : $15/100^0$ de cm^3 , soit 0,0375 mgr. d'or

dans le 3^e : $2/10^0$ de cm^3 , soit 0,05 mgr. d'or

dans le 6^e : $5/10^0$ de cm^3 , soit 0,125 mgr. d'or

On complète ensuite à 1 cmc. par addition de quantité suffisante d'eau distillée. On ajoute enfin 1 cmc. de réactif au chlorure stanneux (préparé extemporanément par dissolution d'étain pur dans de l'acide chlorhydrique officinal) et l'on agite.

La coloration apparaît rapidement et devient définitive en quelques minutes. Elle est suffisamment stable pour que l'on puisse utiliser la gamme étalon pendant au moins une heure.

Pour le dosage, nous reprenons la masse liquide contenue dans les capsules par un peu d'eau chlorhydrique, on verse dans des éprouvettes très étroites de 10 cmc. et l'on complète à un volume connu par addition d'eau distillée (1 et 2 cmc. pour les organes peu riches ; 5, 10 cmc. et même plus pour le foie, la rate et le rein).

On prélève $1/10$ de cmc. de la solution à doser et l'on effectue la réaction comme pour les tubes étalons. On compare les colorations. S'il est nécessaire, on recommence un nouveau dosage après dilution convenable. On en déduit la teneur en métal lourd.

Pour les lapins traités à la myochrysine, nos solutions noircissaient par addition du réactif stanneux, le dosage colorimétrique était rendu impossible. Nous avons dû nous débarrasser des éléments perturbateurs par la technique suivante :

La liqueur chlorhydrique est saturée par un courant d'acide sulfhydrique passant lentement pendant un

quart d'heure. L'or précipite à l'état de sulfure, on le recueille sur un petit filtre sans cendres, que l'on incinère après l'avoir fait sécher à l'étuve à 100°.

Nous nous retrouvons ensuite dans les mêmes conditions qu'après la destruction perchlorique.

Voici les résultats que nous avons obtenus :

SÉRIE I. — Animaux ayant reçu une dose subtoxique :

Lapin 22 :

Injection d'aurothiolactate de sodium, à la dose de 50 mgr. d'or par kgr. d'animal. Résultats obtenus après 42 jours de repos.

	Poids de l'organe	Or trouvé en mgr.	Or en mgr. pour 100 gr. d'organe	
Foie.....	140	2	1,42	
Rein	17	0,64	3,76	
Rate	1,95	0,12	6,15	
Cœur	10	0,04	0,4	
Poumons	12,50	0,03	0,24	$\frac{F}{R} = 0,37$
Muscles	105	0,15	0,14	
Yeux	3,50	< 0,01		
Cerveau	7,50	< 0,01		
Ovaire et utérus	17	0,20	1,17	

SÉRIE II. — Animaux ayant reçu dix doses moyennes :

Le sel injecté aux Lapins 14-15-16 fut l'Aurothiosulfate de quinine, à une dose correspondant à 2 mgr. 5 d'or métal par kgr. d'animal.

Lapin 14 (10 jours après la dernière injection) :

	Poids de l'organe	Or trouvé en mgr.	Or en mgr. pour 100 gr. d'organe	
Foie.....	184	2,27	1,77	
Rein	17,5	1,48	8,45	$\frac{F}{R} = 0,15$
Rate	3,6	0,07	1,94	
Cœur	12	0,04	0,33	
Poumons	17	0,10	0,58	

Lapin 15 (52 jours après la dernière injection) :

	Poids de l'organe	Or trouvé en mgr.	Or en mgr. pour 100 gr. d'organe	
Foie.....	117	1,84	1,57	
Rein	21	0,37	1,76	
Rate	1,8	0,025	1,38	$\frac{F}{R} = 0,88$
Cœur	19	0,15	0,78	
Poumons	27	0,03	0,11	
Muscles	65	0,08	0,12	
Ovaire et utérus	20	0,10	0,50	
Graisse	100	0,01	0,01	
Urine	40	0,02	0,05	
Cerveau	11	0,04	0,36	
Surrénale	0,5	0,01	2	

Lapin 16 (10 jours après la dernière injection) :

Foie.....	151	1,60	1,05	
Rein	19,5	1,24	6,35	$\frac{F}{R} = 0,16$
Rate	1,4	0,09	6,42	
Cœur	14	0,05	0,35	
Poumons	13	0,16	1,23	

Lapin 23 (10 jours après la dernière injection) :

Sel injecté : Aurothiolactate de sodium, aux mêmes doses que précédemment.

Foie.....	96	1,40	1,45	
Rein	12	1,40	11,66	$\frac{F}{R} = 0,12$
Rate	3	0,12	4	
Cœur	8	0,05	0,62	
Poumons	14	0,07	0,50	
Muscles	87,50	0,15	0,17	
Cerveau	9,5	0	0	
Ovaire et utérus	11,5	0,18	1,55	
Langue	5,5	0,01	0,18	

SÉRIE III. — Doses moyennes longtemps prolongées :

Sel injecté : Solganal B (aurothioglucose).

Lapin 17 (24 heures après la dernière injection) :

	Poids de l'organe	Or trouvé en mgr.	Or en mgr. pour 100 gr. d'organe
Foie.....	55,50	30	35,7
Rein	12,80	0,84	6,56

	Poids de l'organe	Or trouvé en mgr.	Or en mgr. pour 100 gr. d'organe	
Rate	0,40	0,19	47,50	$\frac{F}{R} = 5,44$
Cerveau	8,50	—	—	
Cœur	8,40	0,15	1,78	.
Paroi abdominale ...	34,50	1,542	4,46	
Poumons	10,50	0,0625	0,59	
Sang	65,50	0	0	

Sel injecté : Myochrysine (aurothiomalate d'or et de sodium).

Lapin 19 (36 heures après la dernière injection) :

Foie.....	105	7,69	7,32	$\frac{F}{R} = 0,58$
Rein	22	2,70	12,27	
Rate	6,50	0,471	7,24	$\frac{F}{R} = 0,58$
Cerveau	7,40	0,012	0,16	
Cœur	12	0,30	2,50	
Langue et gland. saliv.	10,90	0,20	1,82	
Paroi abdominale ...	70,50	0,36	0,51	
Poumons	34	0,475	1,39	
Ovaires et utérus ...	21	1,05	5	

Sel injecté : Crisalbine (aurothiosulfate d'or et de sodium).

Lapin 20 (48 heures après la dernière injection) :

Foie.....	64,20	8,5	13,23	$\frac{F}{R} = 1,00$
Rein	14,50	1,5	13,04	
Rate	1	5	5	$\frac{F}{R} = 1,00$
Cerveau	6	0,18	3	
Cœur	7,20	0,38	5,27	
Ganglions	2,40	0,27	11,25	
Paroi abdominale ...	38,20	0,30	0,78	
Os et moelle	29,50	0,75	2,88	
Poumons	11,50	0,57	4,95	
Ovaires et utérus ...	6,70	0,75	11,19	

Les dosages d'or dans les organes des lapins n^{os} 14, 15, 16, 22, 23, ont été effectués par M. Picon.

L'examen des différents tableaux nous permet de constater les faits suivants :

Le métal, lors de l'injection de doses toxiques (L. 22)

est surtout retenu par le foie (1,42 mgr. d'or pour 100 gr. d'organe) et par les reins (3,76).

Les reins des animaux ayant reçus dix doses moyennes en contiennent de fortes proportions (L. 14 : 8,45 ; L. 23 : 11,66 ; L. 16 : 6,35), sauf ceux du lapin 15 (1,76) qui fut sacrifié après 52 jours de repos et non plus dix. Leur foie en fixe des quantités à peu près constantes (L. 14 : 1,77 ; L. 15 : 1,57 ; L. 22 : 1,45) quel que soit le nombre de jours qui se sont écoulés depuis la dernière injection. Le lapin 16, moins riche (1,05), a subi une dégénérescence de son parenchyme, ainsi que nous le verrons plus tard.

Le rein en contenait aussi moins, mais par contre la rate en avait fixé davantage. Il n'est pas étonnant qu'à l'encontre des animaux de la même série ce lapin ait diminué de poids.

Il est donc naturel de penser que le foie ne peut fixer qu'une certaine quantité de métal, et, toutes choses égales d'ailleurs, à peu près semblable pour chaque animal.

Les doses moyennes longtemps prolongées tendent à égaliser les pourcentages respectifs du foie et des reins en or (L. 17 : Foie 35,7, Rein 6,56 ; L. 19 : 7,32 et 12,77 ; L. 20 : 13,23 et 13,04). Nous verrons qu'il se produit alors nécrose et attaque du parenchyme rénal.

La rate, le fait est connu (Mlle Juillard) [79], en emmagasine une proportion importante, supérieure à celle du foie (série I, L. 22 : 6,15 mgr. % gr. Série II, L. 14 : 1,94 ; L. 15 : 1,38 ; L. 16 : 6,42 ; L. 22 : 4. Série III, L. 17 : 47,50 ; L. 19 : 7,24 ; L. 20 : 5). Ces pourcentages sont très différents les uns des autres, même lorsque les conditions expérimentales étaient les mêmes (série II). Il ne faut voir là qu'un effet de la suppléance des ganglions lymphatiques. Ceux-ci peuvent en effet se développer considérablement à la suite des injections de sels d'or.

Dans le cas du lapin 20, ils étaient très abondants et volumineux, aussi nous en avons prélevé pour y doser le métal.

Il y était contenu en proportion double de celle qui fut trouvée dans la rate (11,25 mgr. pour 100 gr. d'organe contre 5), ce qui corrobore ce que nous venons de dire.

Le fait que, lorsque les formations lymphoïdes sont rares et menues, la rate est très développée (L. 19 : 6 gr. 50 au lieu de 1 gr.) est un argument de plus en faveur de cette opinion.

La quantité d'or fixée par les poumons est variable (Série I, Lapin 22 : 0,24. — Série II, L. 14 : 0,58 ; L. 15 : 0,11 ; L. 16 : 1,23 ; L. 23 : 0,50. — Série III, L. 17 : 0,59 ; L. 19 : 1,39 ; L. 20 : 4,95).

Les glandes, que ce soit des glandes endocrines comme les ovaires ou les surrénales, ou des glandes à sécrétion externe comme les salivaires, contiennent une proportion élevée de métal. Nous signalerons tout spécialement la rétention ovarique qui est très élevée (11,19 mgr. pour 100 gr. d'organes : L. 20).

La quantité d'or que l'on trouve dans les muscles, ceux bien entendu qui n'ont pas eu à souffrir des injections, est faible, mais assez constante pour un même animal (L. 23 : muscles d'un membre antérieur : 0,17 ; langue : 0,18). Le cœur est toujours plus riche (L. 23 : 0,62).

Le cerveau en renferme peu (L. 15 : 0,36 ; L. 19 : 0,16) ou pas (L. 23, 22, 17) ; il y a exception pour le lapin 20 (5 mgr. pour 100 gr. d'organe).

La graisse n'en contient pour ainsi dire pas, non plus que les os débarrassés de la moelle. Ceci n'a rien qui puisse nous étonner.

Quantitativement, nous voyons donc que c'est le foie, puis le rein qui fixent le plus de métal.

M. Picon [110 bis] a signalé que le rapport :

$$\frac{\text{or \% dans le foie}}{\text{or \% dans le rein}}$$

ne pouvait être considéré comme l'unique critère de la toxicité du produit utilisé, mais qu'il pouvait cependant fournir des renseignements intéressants.

Plus le rapport est élevé, comparativement, moins le sel serait toxique. En général, il est inférieur à l'unité et se rapproche de 0,50.

Le meilleur rapport constaté a été fourni par le Solganal B (5,44).

M. Picon a obtenu avec le sulfure aureux colloïdal, en solution stabilisée par l'antipyrine et l'uréthane, des rapports respectivement égaux à 4,6 et 5.

Une question qui se pose est celle de savoir si, du lieu de l'injection, la répartition du métal dans tout l'organisme et jusque dans les glandes closes est le fait du sang et uniquement son fait. Nous ne le pensons pas.

Stefanescu [126] a montré que les éléments figurés en sont dépourvus, seul le plasma pourrait donc intervenir.

D'après Demonlaucon [36], l'or séjourne peu de temps dans le sang (6 à 7 jours) et d'après Mlle Juillard [79] « le sang en conserve peu et le perd petit à petit ». Pour nous, nous n'avons pu le mettre en évidence dans une quantité importante de sang 24 heures après la dernière injection (L. 17).

Or l'élimination du métal est extrêmement lente et peut durer des mois.

Si nous nous rapportons au tableau L. 15, nous voyons que l'urine de ce lapin en contenait encore après deux mois environ de repos.

Il nous semble donc que le drainage du métal dans

les différents viscères doit être attribué pour une grande part au conjonctif histiocytaire ou à ses modalités, comme le réseau cellulaire de Børrel-Masson ou le système lacunaire d'Achard.

De tout ceci, nous retiendrons spécialement que toutes les formations hémolymphoïdes contiennent une grosse quantité d'or et que le conjonctif histiocytaire joue probablement un rôle très important dans l'emmagasinement et la diffusion du métal.

TROISIÈME PARTIE

RECHERCHES HISTOLOGIQUES

Nous avons contrôlé, complété et expliqué, tout au moins en partie, les divers résultats précédemment obtenus par des recherches histo-pathologiques et histo-chimiques que nous étudierons séparément.

Techniques de laboratoire.

Nos animaux sont assommés, dépouillés rapidement et aussitôt autopsiés. Après un examen macroscopique des viscères et organes, nous effectuons des prélèvements que nous fixons immédiatement.

Nous avons employé comme fixateur le Bouin, trop connu pour que nous en parlions, et le Zenker Formol, dont nous avons déjà donné la formule, ce dernier se recommandant spécialement pour les organes hémo-poiétiques.

Il est indispensable de fixer des pièces très minces, donc coupées en conséquence — une épaisseur de 5 mm. est un maximum. — On laisse en contact 6 à 12 heures, puis on lave à l'eau courante 24 heures pour éliminer le bichromate.

On se débarrassera des cristaux de sublimé qui surchargent les coupes, en traitant celles-ci après déparaffinage, par l'alcool iodé (alcool à 95° : 30, iode : 1) pendant quelques instants .

Les pièces qui ne sont pas coupées immédiatement sont conservées dans du formol à 5 %.

L'inclusion des pièces est faite suivant la technique habituelle : séjour de 12 heures dans un alcool absolu ayant déjà servi, puis passage trois ou quatre fois en une journée dans des flacons d'alcool absolu neuf. Ensuite 8 à 12 heures dans le xylol ou du toluène ayant déjà servi et 2 ou 3 fois en 4 heures dans du toluène neuf.

En opérant ainsi, on est sûr d'obtenir une déshydratation parfaite dans le premier temps, et dans le deuxième, de réduire le durcissement au minimum.

Avant d'inclure, on fait passer la pièce dans de la paraffine fondant à 56° et maintenue à cette température par séjour dans une étuve spéciale, deux fois dans des bains ne servant qu'à cet usage, la dernière, dans de la paraffine neuve.

Puis la pièce est incluse dans de la paraffine neuve contenue entre deux barres de Leuckart.

OBTENTION DES COUPES.

Les blocs obtenus, décapés de l'excès de paraffine, sont coupés au microtome Minot et les coupes sont collées sur lame, soit par l'intermédiaire de l'eau albumineuse, ou mieux (Rondeau du Noyer) en se servant de sérum sanguin dilué au 1/50 (sérum que l'on trouve spécialisé dans le commerce).

COLORATIONS.

Nous avons puisé une grande partie des détails ci-dessous dans le remarquable ouvrage de P. Masson sur les tumeurs (95). Toutes nos coupes sont d'abord colo-

rées à l'Hémalun-Erythrosine, après avoir été déparaffinées par passages de 5 minutes, 3 fois dans du toluène, puis 3 fois dans de l'alcool et enfin par lavage à l'eau courante.

Voici le mode opératoire :

Recouvrir les lames d'Hémalun $1/4$ d'heure environ.

Laver rapidement à l'eau.

Passer dans de l'eau lithinée 2'.

Laver soigneusement à l'eau courante.

Colorer à l'érythrosine 2'.

Laver rapidement à l'eau. Alcool absolu pour déshydrater, toluène, monter au baume.

NOTA. — Il est quelquefois nécessaire d'atténuer la coloration bleue du cytoplasme ; on différencie alors rapidement dans le mélange suivant :

Alcool à 95°	100 gr.
HCl	X gouttes

avant de traiter par l'eau lithinée.

On peut parfaire cette coloration par action d'une décoction de safran qui teint le collagène en jaune d'or. Il est alors nécessaire de déshydrater brusquement, car l'alcool aqueux dissoudrait le safran.

<i>Résultats</i> :	Noyaux	bleu foncé
	Protoplasme	rose
	Collagène	jaune

Cette technique est malgré tout assez délicate. Aussi nous faisons en même temps un Mallory dont le résultat est beaucoup plus long à obtenir (deux jours) mais qui se fait pour ainsi dire automatiquement.

COLORATION A L'HÉMATOXYLINE PHOSPHOTUNGSTIQUE
DE MALLORY.

Oxyder les coupes 24 heures à froid dans le lugol, les blanchir ensuite dans une solution d'hyposulfite de soude à 5 %, laver à l'eau de source.

Colorer 24 heures à l'hématoxyline à froid,

Laver à l'eau distillée 5'.

Alcool absolu, toluène et huile de cèdre.

Résultats : Chromatine	bleu noir
Protoplasme	violacé
Collagène	rouge pourpre

Pour les organes hémopoïétiques nous avons utilisé en plus les deux méthodes suivantes :

1^o *Erythrosine, orange, bleu de toluidine* (Technique Masson).

Mordantage dans du Lugol 30' :

Colorer dans le mélange :

Erythrosine.....	0 gr. 20
Orange G.....	1 gr.
Eau distillée.....	100 gr.

10 à 15 minutes.

Rincer à l'eau distillée.

Colorer 2 minutes dans une solution de bleu de toluidine à 1 %. Laver à l'eau distillée et différencier dans l'eau acétifiée au 1/500 jusqu'à teinte rose. Puis déshydrater à l'alcool absolu, toluène, monter au baume oxydé ou à l'huile de cèdre.

Résultats : Chromatine	bleu foncé
Protoplasme	bleus d'intensité va- riée
Collagène	rouge

Nous avons modifié cette méthode de la façon suivante. On additionne la solution de bleu de 2 % d'acide acétique, ce qui supprime la différenciation ultérieure. Les résultats obtenus sont les mêmes.

2° *May-Grünwald-Giemsa* (Technique de Sabrazès).

Les coupes fixées au Zenker Formol sont débarrassées du sublimé comme il a été dit, et celles fixées au Bouin sont dépicriquées par lavage pendant quelques minutes dans l'eau courante.

Lavage à l'eau distillée.

Faire agir 20' à l'étuve à 37° :

May-Grünwald	1
H ² O dist.....	1

et sans laver, traiter 45' par une solution contenant III gouttes de Giemsa par centimètre cube d'eau distillée, dans les mêmes conditions.

Passer à l'eau distillée.

Différencier rapidement dans l'eau acétifiée à III gouttes pour 100.

Passer à l'eau distillée. Essorer au buvard.

Déshydrater brusquement par un mélange d'alcool absolu et d'acétone (1/10), toluène, huile de cèdre.

<i>Résultats</i> : Chromatine	bleu foncé
Cytoplasme	bleus variés
Collagène	rose pâle

Cette méthode, quoique plus compliquée, offre l'avantage sur la précédente de faire apparaître les cellules sanguines avec la même teinte que sur les frottis.

Constatations histo-pathologiques ⁽¹⁾

Foie. — Nous n'avons observé des lésions que chez le lapin 16 où l'on trouve quelques zones de nécrose, mais souvent les cellules de Küpfer sont hypertrophiées (8, 11, 19) et contiennent de fines granulations. Les foies des lapins 8, 15 et 16 présentent une légère infiltration des espaces portes par des éléments de type lymphoïde.

Rein. — Les altérations que peut présenter cet organe sont importantes ; ce sont principalement des néphrites. Nous ne les observerons que chez les animaux des séries II et III, i. e., chez ceux qui ont eu à subir des injections répétées.

Lapin 2 (solution aqueuse hypotonique de sulfure aureux colloïdal). Congestion de la corticale ; dégénérescence granuleuse ou vacuolaire fréquente de l'épithélium des tubes contournés.

Lapin 12 (même préparation métallique + uréthane). Dégénérescence vacuolaire de l'épithélium des tubes contournés.

Lapin 15 (aurothiosulfate de quinine. Série II). Hyperhémie. C'est cette lapine qui eut des petits.

Lapin 14 et 16 (même sel). Congestion de la corticale. Chez le lapin 16 on remarque, de plus, quelques légères suffusions sanguines intertubulaires.

Tous les animaux de la série III ont présenté des

1. Nous adressons nos sincères remerciements à M. P. Isidor, chef du Laboratoire d'Anatomie Pathologique de la Maternité de Paris, qui a bien voulu revoir un certain nombre de nos coupes et en contrôler le diagnostic.

signes de néphrite se traduisant par la lyse ou la dégénérescence vacuolaire plus ou moins discrète de l'épithélium des tubes contournés.

Les cellules conjonctives intertubulaires sont souvent très développées et quelques-unes contiennent de fines granulations.

Il est intéressant de noter que ce sont les seuls animaux des séries II et III qui présentèrent à l'examen histologique des lésions rénales. Ceci tendrait en effet à prouver que c'est la répétition d'atteintes, même faibles et peu nombreuses, qui dépraverait l'organisme. M. Picon, par la seule considération des résultats fournis par les dosages du métal or, était arrivé à une conclusion à peu près semblable. « Ainsi, dit-il, la façon dont le corps est administré influe nettement : une dose unique, même très forte et toxique, donne un rapport $\frac{F}{R}$ (or % dans le foie) (or % dans le rein) plus grand que des doses faibles, mais répétées » ; et plus loin : « Il y a accumulation de l'or dans les reins surtout après une longue administration des médicaments ».

De tout ceci, il semble naturel de déduire que des doses fortes, à condition d'être suffisamment espacées, ont moins de chance de causer de troubles rénaux que de petites doses répétées souvent.

Moelle osseuse. — L'examen histologique des organes hémopoïétiques présentant pour nous une grande importance, nous nous y arrêterons davantage.

On sait que l'état de la moelle varie beaucoup chez un animal adulte suivant l'endroit où elle a été prélevée. La moelle d'un os rond sera surtout une moelle peu active, quiescente, remplie de cellules graisseuses, alors que celle d'un os plat sera en pleine activité.

Nous avons prélevé la moelle fémorale où ces deux aspects sont normalement présents, le premier dans la diaphyse, le second dans les épiphyses. Nous devons d'ailleurs signaler que la moelle diaphysaire fémorale du lapin n'est jamais une « moelle jaune », inactive.

Macroscopiquement, cette moelle présentait généralement, dans le cas de nos lapins, un bel aspect rouge violacé, indice d'activité.

Pour la prélever, nous brisons légèrement l'os à coups de marteau, en frappant sur une épiphyse, et faisons le « décortiquage » de la moelle à la main, en prenant soin de ne pas l'abîmer. On arrive ainsi à obtenir au moins la moitié de la moelle en parfait état. On peut aussi, et ce procédé nous a été enseigné par M. le Pr Bénard, Directeur de l'Institut de Vaccine à l'Académie de Médecine, scier l'os à chaque épiphyse, adapter à l'une d'elle un tube de caoutchouc dans lequel on soufflera ; on obtient ainsi un boudin de moelle intact.

Ce qui frappe de prime abord à l'examen des coupes, c'est la présence de granulations de couleur allant du jaune au bleu vert sur le bord des cellules adipeuses, cellules qui appartiennent au réticulum et qui, par conséquent, ont des propriétés macrophagiques. Ces granulations peuvent être très abondantes. On les retrouve aussi dans des éléments non dégénérés du même réticulum au milieu des cellules en formation. Nous verrons plus loin que ce sont des granulations auriques, comme on peut déjà le penser.

La réaction présentée par la moelle à la suite des injections de sels d'or est le plus souvent normoblastique. On trouve des agglomérats d'hématies à tous les stades de développement, et d'assez nombreuses cellules

dont le noyau est à divers états de la division somatique, ce qui lui donne un aspect « en marguerite ».

Les coupes des moelles 17 et 19 montrent une diminution appréciable du nombre des normoblastes ; et ce sont surtout des mégaloblastes que l'on voit dans la 17.

Les hématies anisocytotiques, signalées plusieurs fois lors de l'examen des lames, ne se retrouvent pas. Cela tient à ce que la différence de taille avec la normale est minime et moins facile à apprécier sur une coupe que sur un étalement.

Dans la moelle 19, les zones actives sont moins abondantes et moins étendues que normalement. Les 22 et 23 contiennent beaucoup d'éléments myéloïdes.

Les mégacaryocytes présentent des caractères réactionnels importants. Ce qui frappe, tout d'abord, c'est leur nombre qui est sensiblement augmenté, et d'autre part le fait que certains d'entre eux apparaissent altérés, pycnotiques.

La dégénérescence du noyau (moelles 3, 7, 9, 10) commence par l'homogénéisation du contenu nucléaire, qui semble laqué ; puis par pycnose il se produit une densification et une diminution de volume. Ces différents aspects se retrouvent à l'examen des coupes. D'autres moelles sont remarquables par le nombre de mégacaryocytes jeunes qu'elles contiennent (L. 8, 14, 19, 23).

D'après les observations que nous avons faites, les mégacaryocytes pourraient provenir, non seulement d'une cellule indifférente, mais aussi de la division amitotique d'un élément adulte. Nous avons, en effet, rencontré des mégacaryocytes ayant isolé un lobe nucléaire dans leur protoplasme et des éléments jeunes, à côté de l'adulte. Ce serait le perpétuel remaniement de la moelle qui en amènerait la dissémination. Saxer croit que cette fragmentation nucléaire donne naissance

à des myélocytes, il nous semble plus logique d'admettre la reproduction de l'élément générateur. Notons que nous n'avons jamais rencontré de ces éléments en cinèse.

Il arrive, fréquemment, que l'on rencontre des mégacaryocytes contenant dans leur protoplasme des éléments ressemblant aux polymorphonucléaires ou aux myélocytes ; ceci doit s'interpréter comme la phagocytose d'éléments anormaux, ou l'exagération de la même fonction physiologique (L. 2, 9, 11).

Fautrel [43] avait observé à la suite d'injections de sels d'or une « densification de la moelle » et « une augmentation des mégacaryocytes qui présentent des altérations dégénératives par pycnose, caryorhexis, ou caryolyse ». Cette densification s'explique par la réaction normoblastique ; quant aux altérations présentées par les mégacaryocytes nous voyons qu'elles sont compensées par l'apparition d'éléments jeunes.

De tout ceci, il résulte indiscutablement que les sels d'or ont une action sur la genèse des globules rouges et des mégacaryocytes. Par contre, les polymorphonucléaires ne semblent pas réagir de même : en effet, ils n'ont jamais présenté à l'examen des coupes de phénomènes réactionnels. Cela tient probablement aux fonctions différentes de ces éléments, à leur nature propre.

Si maintenant nous nous rapportons aux quantités d'or injectées, nous constatons que les moelles des animaux de la série 1 (dose sub-toxique) sont en réactions myéloïde et normoblastique, ce qui corrobore les résultats fournis par les numérations globulaires. Les moelles des lapins de la série 2 (10 doses moyennes) en réaction normoblastique et celles de la série 3 (doses moyennes longtemps prolongées) en réaction hémocytoblastique. Les normoblastes et les normocytes y sont peu nombreux

(ceci est surtout net chez les lapins 17 et 19 qui ont reçu un plus grand nombre d'injections). Il est probable que c'est la diminution de ces éléments qui fait paraître les cellules germinales plus fréquentes. A la suite d'incitations trop souvent répétées, il y a sidération des éléments générateurs et un effet catatonique succéderait à l'action primaire stimulante.

Organes lymphoïdes. — Nous étudierons simultanément les réactions présentées par la rate et les ganglions lymphatiques, comme nous avons déjà fait lors de l'étude de l'embryologie des cellules sanguines ; Des rôles — physiologique : production des cellules lymphoïdes ; et biologique : défense de l'organisme — identiques, les réunissent.

On observe généralement, à la suite de nos expériences, une augmentation de volume des follicules (ceux-ci, dans la rate sont appelés « corpuscules de Malpighi »), une hyperplasie de la trame spécifique, avec mobilisation des cellules réticulaires. Nous allons nous étendre sur ces phénomènes réactionnels.

L'augmentation de volume des follicules, constatée chez les organes lymphoïdes, correspond à une hyperplasie fonctionnelle. Ces formations, directement touchées par les injections de sels métalliques, réagissent par une augmentation de leurs moyens de défense.

La différenciation du follicule en centre germinatif clair et en anneau lymphoïde périphérique n'est plus que théorique, les cellules indifférenciés — provenant de l'hyperplasie réticulaire — sont réparties un peu partout, au milieu des éléments auxquels elles ont donné naissance : lymphocytes, ou macrolymphocytes. Les cordons folliculaires (cordons de Billroth dans la rate) présentent les mêmes caractères.

La prolifération réticulaire va libérer des cellules qui évolueront, soit dans le sens lymphocytaire, soit dans le sens monocytaire.

Les sinus, quelquefois congestionnés, contiennent des éléments macrophagiques chargés de granulations ; celle-ci se retrouvent un peu partout, d'ailleurs, dans des éléments d'origine réticulaire.

Certains ganglions ou rates sont le siège d'un processus inflammatoire peu important : sclérose de la capsule, fibrose parenchymateuse légère, tuméfaction de l'endothélium des vaisseaux... Un caractère réactionnel plus grave est présenté par les formations lymphoïdes des animaux 16 et 19. Celles-ci contiennent des zones, des îlots de cellules à protoplasme basophile et à noyau peu évolué. Ces cellules diffèrent d'une part des plasmocytes par un protoplasme moins abondant et un noyau plus clair, bien qu'il soit quelquefois excentré, et d'autre part des lymphoblastes ou des leucoblastes par l'étendue de leur protoplasme. Certaines, vieilles, contiennent des vacuoles, d'autres ont deux noyaux distincts, l'un provenant de la division de l'autre. Nous rapprochons ces éléments des plasmocytes, dont l'examen des empreintes nous a montré la présence.

Etudions maintenant les animaux par séries d'expérience.

SÉRIE I (*dose subtoxique*) :

- L. 22 (Aurothiolactate de sodium) : grosse prolifération lymphoïde avec pour la rate commencement de fibrose capsulaire.

SÉRIE II (*10 doses moyennes*) :

- L. 3 (solution isotonique concentrée de sulfure aureux) : congestion des sinus de la rate, hyperplasie des follicules.
L. 9 (Solganal en solution aqueuse) : congestion considérable des sinus de la pulpe rouge, augmentation de volume des follicules.

- L. 11 (Sulfure aureux en solution aqueuse hypotonique) : fibrose parenchymateuse de la rate.
L. 13 (Myochrysine) et L. 15 (Aurothiosulfate de quinine en suspension huileuse) : hyperplasie réticulaire modérée, grosse prolifération lymphocytaire.
L. 16 (Aurothiosulfate de quinine en suspension dans l'huile) : processus d'inflammation aiguë, réaction plasmocytaire.
L. 23 (Aurothiolactate de sodium) : rétention lymphoïde.

SÉRIE III (*doses moyennes longtemps prolongées*).

- L. 17 (Solganal B huileux) : hyperplasie réticulaire avec commencement de sclérose de la rate ; légère réaction plasmocytaire.
L. 19 (Myochrysine) : réaction plasmocytaire.
L. 20 (Crisalbine) : énorme prolifération lymphoïde.

Poumons. — Quelquefois hyperémiés (15, 20), les 15, 16, 20 montrant des signes d'œdème. Le lapin 23 présente un gros amas lymphoïde périvasculaire.

Cœur. — Normal.

Ovaires. — Normaux. Les cellules conjonctives interstitielles contiennent (L. 22) de très fines granulations. Chez ce même lapin, nous avons rencontré un petit plasmocyte entre ces cellules.

Surrénales. — Normales. Les cellules conjonctives interglandulaires bien développées contiennent souvent un plus ou moins grand nombre de fines granulations.

Nous avons étudié aussi dans certains cas, quelques fragments de *muqueuses* :

Intestinale	L. 12
Vésicale	L. 15
Corne utérine	L. 16
Stomacale	L. 16

Elles se sont révélées normales.

De même les *glandes parotides* (L. 14, 15, 16, 17, 19, 20, 22, 23) et le *pancréas* (L. 3-171).

Muscles. — On doit distinguer entre ceux prélevés près du lieu d'injection et les autres.

Localement, les muscles présentent parfois des signes de dégénérescence hyaline.

Sur le lapin 17, nous avons constaté lors de l'examen d'un muscle de la cuisse une zone de nécrose limitée par une coque de réaction inflammatoire ; au delà de cette coque il existe un tissu jeune à type de bourgeon charnu dans lequel on distingue quelques fragments de tissu musculaire dont certains présentent une dégénérescence vitreuse bien marquée.

Ordinairement, le tissu conjonctif périfasciculaire (endomysium) possède des éléments histiocytaires bourrés de granulations. On trouve aussi de celles-ci dans le sarcoplasme.

Les muscles situés hors du lieu de l'injection sont normaux.

Globulins.

Nous n'avons pas fait de numérations précises des globulins et le regrettons fortement. Nous pensions pouvoir les compter sur lames à l'aide d'un oculaire micromètre, mais cette méthode s'est révélée tout à fait imprécise; la répartition des éléments étant très variable, on peut ainsi tout au plus apprécier leur nombre, ce que nous avons traduit sur les tableaux (s'y rapporter) par des signes +, indiquant leur augmentation plus ou moins grande.

Il est certain en effet, que les injections de sels d'or ont comme répercussion un accroissement du nombre des globulins; celui-ci peut être considérable. Nous en avons compté 1.200.000 au Malassez, le 29 juin 1934, sur le lapin 20 et sur certains étalements, ils apparaissent aussi nombreux que les hématies (lame 186, lapin 19). Mais il faut signaler que nous ne les retrouvons pas constamment en telle abondance. D'ailleurs, à l'examen des lames, on ne remarque leur grand nombre que plusieurs semaines après le commencement de l'expérience (série III). Ceci impliquerait que leur augmentation est longtemps insensible.

On sait que le principal rôle attribué aux globulins est de contribuer à la formation du caillot, provoquant ainsi la coagulation.

Or, les auteurs allemands Issekutz et Leinzinger [75] ont montré en 1930 que les sels d'or avaient une action anticoagulante *in vitro* des plus marquées.

P. E. Weill et Mlle Gross [132], en 1932, reprirent ces expériences et les transposèrent chez l'animal. L'injection de 0 gr. 40 de Solganal A à un lapin causa un retard de la coagulation, mais ni l'allochrysine (à la dose de 0 gr. 50) ni la crisalbine (0 gr. 75) n'eurent d'action.

En 1934, Fautrel [43], opérant aussi sur le lapin, nota que la crisalbine a une action anticoagulante très peu de temps après l'injection, alors que l'allochrysine ne produit rien.

De tous ces faits, nous pouvons tirer les conclusions suivantes : *in vitro* les sels d'or retardent considérablement la coagulation. *In vivo* la réaction est inconstante et n'est constatable que peu de temps après l'injection d'une forte dose de métal.

Nous avons signalé (chapitre Recherches biologiques) que les temps de coagulation du sang des animaux traités avaient toujours été normaux ; il est naturel de penser que l'augmentation du nombre des globulins en a été la cause, l'organisme maintenant l'équilibre de la crase sanguine par l'accroissement des moyens de défense convenables.

Cellules à protoplasme bourgeonnant.

De tels éléments ont été signalés pour la première fois par Dominici dans la rate et les ganglions, puis par Menetrier et Aubertin [97] qui les ont rencontrés dans trois cas de leucémie myéloïde.

Leur taille variait de 15 à 20 microns, le protoplasme dessinant une mince bordure basophile autour d'un noyau très peu riche en chromatine. Cette description correspond à celle que nous avons faite des macrolymphocytes.

Nous avons vu (se rapporter aux tableaux d'équilibres leucocytaires) que les bourgeonnements protoplasmiques pouvaient affecter toutes les cellules lymphoïdes.

Associant l'augmentation du nombre des globulins et ces phénomènes, nous avons pensé que ceux-ci étaient générateurs de ceux-là, opinion déjà formulée par Dominici et bien d'autres.

Récemment, Spadolini [124], étudiant les divers aspects du système réticulo-endothélial, arrivait à une conclusion semblable : « Les substances floculées... ont tendance à sortir du noyau pour se répandre en forme de granulations dans la couche d'endoplasma périnucléaire, et même dans les lambeaux cytoplasmiques qui fixent la cellule endothélioïde au stroma réticulaire de l'organe. Avec la fragmentation et le détachement de ces petits lambeaux se forment les plaquettes. »

Nous avons naturellement recherché le lieu de forma-

tion de ces éléments, d'abord sur les empreintes qui se prêtent bien aux recherches cytologiques, puis sur les coupes histologiques, mais sans aboutir à un résultat positif. Nous en avons bien rencontré dans la rate, mais en proportion infime et paraissant apportés avec les éléments du sang.

Une telle constatation est pour le moins curieuse, et nous pensons que c'est lors de leur passage dans le sang que les cellules lymphoïdes affecteraient ces formes, à la suite d'incitations physio-pathologiques provoquées par les injections de sels d'or, incitations ayant pour but de maintenir normal le temps de coagulation par production de globulins.

Le P^r Jolly, du Collège de France, consulté à ce sujet, nous a dissuadé d'une telle conclusion.

Il n'en reste pas moins qu'il y a là une réaction physiologique qu'il serait intéressant d'approfondir, et extériorisant, d'après nous, un déséquilibre des propriétés physico-chimiques du plasma.

Relation entre les polymorphonucléaires B et les poly. amphophiles.

Nous avons vu lors de la description des éléments anormaux du sang que les polymorphonucléaires B présentaient des caractères qui les reliaient aux poly. basophiles d'une part et aux poly. amphophiles d'autre part.

Nous croyons que ces formes représentent un stade de passage des premiers éléments aux seconds. En faveur de cette thèse nous invoquons la différenciation progressive du noyau des poly. B et la présence de P. amphophiles contenant des granulations γ .

Nous en expliquons ainsi la genèse : l'hémocytoblaste engendre une cellule basophile très peu évoluée, à cytoplasme très réduit et à noyau arrondi, entier ou légèrement incisé. La différenciation du noyau qui se condense, diminue de volume et se lobe légèrement, va donner lieu à une expulsion dans le protoplasma, qui s'est accru aux dépens du noyau, de granules pycnotiques ; on aura affaire à un poly. baso.

Généralement c'est à ce stade que l'on rencontre ces éléments dans le sang. Mais il peut y avoir continuation de cette évolution dans le sens amphophile, les granulations pycnotiques sont peu à peu rejetées hors de la cellule, des granulations amphophiles apparaissent, le noyau devient celui d'un polymorphonucléaire ; on a alors le poly. à granulations β et γ mélangées. Ces

dernières disparaissant, on a les poly. amphophiles.

Evidemment ce processus de maturation doit être considéré comme anormal (ou plutôt comme accessoire, puisque chez le lapin les poly. à granulation β et γ mélangées ne sont pas rares), et peut-être faut-il voir là le fait d'une cellule déjà mûrie dans le sens lymphoïde et qui « changerait d'avis ».

Weidenreich avait déjà émis une opinion semblable et déniait à la granulation γ toute spécificité, faisant du mastleucocyte une cellule lymphoïde atteint d'une dégénérescence spéciale. Maximow, quoique tenant pour l'origine cytoplasmique des granulations γ , montra que les mastleucocytes étaient d'origine médullaire et n'avaient rien à voir avec les leucocytes.

Étude histochimique de la localisation de l'or.

Nous avons complété notre travail par la détermination histochimique de la localisation de l'or.

Les méthodes employées sont toutes fondées sur la réduction de la combinaison métallique par le chlorure stanneux ; aussi allons-nous, d'abord, expliquer cette réaction.

L'addition de chlorure stanneux Cl_2Sn à une solution aurique, donne lieu à un précipité d'or dont l'aspect dépend des conditions dans lesquelles on opère. En milieu concentré et très acide, on obtient un précipité brunâtre d'or pur. En milieu faiblement acide et en solution étendue, le précipité reste à l'état colloïdal, contient de l'or et de l'étain, et présente une coloration pourpre (Pourpre de Cassius). Quoique opérant en milieu peu riche, c'est la première réaction que l'on choisit, parce que les granules brun-noirâtres seront nettement visibles, et parce que spécifique de l'or.

L'acidité sera donné par de l'acide chlorhydrique, en quantité telle que les coupes n'aient pas à en souffrir. Voici les méthodes que nous avons employées ; nous les devons à l'obligeance de Mlle Gauthier-Villars, Chef du laboratoire d'anatomie pathologique du Service de Léon Bernard, à l'Hôpital Laënnec.

MÉTHODE CHRISTELLER.

Les coupes déparaffinées sont introduites dans une solution aqueuse à 5 % de chlorure stanneux, additionnée d'acide chlorhydrique jusqu'à disparition de l'opalescence. On les laisse 24 heures en contact à l'étuve à 56°, on les lave à l'eau, les colore à l'éosine...

D'après les remarques de Mlle Gauthier-Villars [56], il convient de ne pas employer trop d'HCl et d'employer des coupes sèches depuis au moins une semaine, sans quoi elles risquent de se décoller, inconvénient que ne présente pas la méthode suivante où l'on opère à froid.

MÉTHODE LOMBARDO-GRASSI.

On se sert d'une solution chlorhydrique de chlorure stanneux préparée de la manière suivante :

Faire chauffer 25 gr. de HCl et ajouter peu à peu une quantité égale de $\text{Cl}^2.\text{Sn}$. On ajoutera ensuite 75 cmc. d'eau.

Au moment de l'emploi on additionne ce réactif d'une goutte d'acide azotique par centicube de solution, ce qui a pour but d'éclaircir la solution qui est opalescente.

Les coupes déparaffinées et lavées à l'eau y sont alors plongées 18 à 24 heures.

Ensuite on lave à l'eau distillée pour se débarrasser de l'excès d'acide, on neutralise par séjour d'un quart d'heure dans l'eau lithinée et on colore à l'éosine.

L'addition d'acide nitrique à la solution chlorhydrique de chlorure stanneux fournit de l'eau régale qui malgré sa faible proportion dissoudra un peu d'or. D'autre part, l'acide azotique, oxydant, transforme une certaine

quantité de chlorure stanneux en chlorure stannique ; aussi avons-nous supprimé son emploi.

L'éosine colore tout uniformément ; la localisation de l'or n'est donc pas facile à déterminer. Aussi avons-nous utilisé la méthode suivante, que nous recommandons.

Les lames traitées comme il a été dit, sont recouvertes d'une solution de safranine anilinée, préparée selon la formule de Babès ; on laisse en contact cinq minutes à peine, lave à l'eau rapidement, déshydrate à l'alcool.

On obtient ainsi une coupe ayant une teinte générale camaïeu rose ; les noyaux étant plus foncés que le protoplasme et le collagène qui prennent des teintes roses plus ou moins claires. Certains tissus ou organes se colorant presque uniformément, on traite leurs coupes colorées ainsi qu'il vient d'être dit par une solution d'acide picrique à saturation 5 minutes. La coloration varie alors de l'orangé clair à l'orangé foncé. La coupe est différenciée par passage dans l'alcool absolu jusqu'à teinte jaune pâle. Ensuite toluène, puis montage au baume. Résultats : protoplasme et collagène : jaune pâle ; noyau : orangé.

Nous avons essayé d'autres modes opératoires de réduction de l'or par le chlorure stanneux. En particulier nous nous sommes servi de Cl^2Sn préparé extemporanément, escomptant une réaction plus rapide, mais sans avantage.

Ces méthodes de détection de l'or nous ont semblé brutales en ce sens que dès que les granules d'or formés sont un peu gros, ils sortent des cellules et leur localisation devient impossible. Dans ce cas, on voit sur la lame à un niveau un peu plus élevé que celui de la coupe

des granulations dont la couleur varie du jaune brun au noir suivant l'épaisseur et dont on n'ose dire que c'est de l'or.

Il nous semble que d'autres réactions devraient être essayées et nous nous proposons de le faire.

Nous signalerons tout de suite que nous avons obtenu d'excellents résultats avec le formol à 40 %. Les coupes sont plongées dans ce réactif pendant un temps variable mais qui est toujours assez long ; le métal est précipité sous forme de gelée, jaune d'or par transparence, avec des reflets verts tout à fait caractéristiques, et on peut ensuite pratiquer sur ces coupes n'importe quelle coloration, ce qui est un gros avantage.

Cette étude histochimique de la localisation nous a donné les résultats suivants :

Foie. — La plupart du temps on voit de nombreuses granulations brunâtres sans localisation nette.

Les cellules de Küpfer en contiennent généralement, mais très ténues.

Rein. — Les tubes contournés contiennent généralement des granulations auriques intracellulaires. Les glomérules aussi, mais plus rarement. La trame conjonctive intertubulaire présente quelquefois des éléments contenant des granulations minuscules ; il est vraisemblable que l'on a affaire à de l'or. A ce sujet, M. Rondeau du Noyer nous a confirmé que d'après ses observations le conjonctif entourant le peloton vasculaire que constitue le glomérule de Malpighi et les travées conjonctives intertubulaires avaient un rôle indiscutable de fixation (Cl. thèse Midy, *Le conjonctif histiocyttaire*, 98).

Moelle. — C'est là que nous avons obtenu les plus jolies préparations. La quantité d'or qui s'y trouve fixée

y est considérable. C'est sur les cellules adipeuses qu'on le voit le mieux, mais tout le réticulum en renferme.

Nous avons vu que les dosages d'or dans la graisse n'avaient pour ainsi dire rien donné. Il faudrait donc distinguer la graisse tissu mort ou matière de réserve — celle par exemple que l'on trouve autour des reins — des cellules adipeuses médullaires, provenant de la transformation des cellules conjonctives du réticulum, et qui ne perdent pas leur potentialité mésenchymateuse originelle.

Rate et ganglions. — Le métal y est partout inclus, dans les corpuscules de Malpighi, dans des éléments réticulaires et dans des cellules macrophagiques répandues dans les sinus.

Muscles. — On retrouve l'or dans les muscles prélevés près du lieu d'injection ; il existe dans les gaines périfasciculaires, dans le sarcolemme qui en est souvent bourré.

Ovaires. — On trouve quelquefois l'or en amas dans la thèque des follicules et régulièrement sur les cellules conjonctives fusiformes interstitielles ; ce fait semble rattacher nettement ces éléments au conjonctif histiocytaire, ce qui avait été discuté.

Testicules. — La localisation n'a pu être faite avec certitude.

Surrénale. — C'est, dans la corticale, le conjonctif interglandulaire qui fixe le métal. Nous avons trouvé une fois (L. 12) des granulations dans des cellules spéciales, d'aspect monocytaire, bordant les vides existant entre les cellules médullaires.

Poumons. — Nous n'avons rien pu localiser d'une façon sûre.

Parotides. — Les granulations peu nombreuses mises en évidence sont généralement interacineuses, très rarement on en rencontre dans les cellules glandulaires.

Paroi des vaisseaux. — Il arrive fréquemment que ceux-ci enferment quelques granulations auriques.

Conclusions.

Nous avons étudié dans cet ouvrage les répercussions toxicologiques de l'administration des composés auriques sur le sang et les organes sanguiformateurs, et accessoirement sur divers organes importants.

Les phénomènes suivants ont été mis en évidence à la suite de nos expériences :

Il y a accélération des fonctions hématopoïétiques, ce qui se traduit dans le sang par une augmentation du nombre des hématies par mm^3 .

Trop longtemps prolongée, cette action devient réversible par sidération des éléments reproducteurs ;

A la suite des injections, il se produit un développement considérable des formations lymphoïdes directement touchées, ce qui occasionne le passage dans la circulation d'éléments immatures, altérés ou anormaux.

Si le nombre des injections est suffisant il y a leucocytose.

Il en est de même si la dose injectée a été trop forte.

Cette leucocytose avec polymorphonucléose amphophile indique la saturation de l'organisme par le métal.

Il y a normalement une très légère réaction éosinophile sans caractère pronostique, autre que celui d'un chimiotactisme positif de l'or vis-à-vis de la moelle.

Il y a augmentation du nombre des monocytes. Certains d'entre eux affectent une forme spéciale ; nous les avons décrits sous le nom de « monocytes à noyau tourmenté ».

On note un accroissement notable du nombre des

globulins et nous avons posé à leur sujet la question de leur origine à partir des bourgeons protoplasmiques que présentent les cellules lymphoïdes.

L'examen histo-pathologique des organes nous a permis de constater, entre autres, l'augmentation du nombre des mégacaryocytes et leur dégénérescence par pycnose.

Le temps de coagulation n'est pas modifié et la rétraction du caillot reste normale.

Tous les animaux traités longtemps sans interruption présentent des accidents locaux ou généraux, dont certains se retrouvent constamment.

Nous avons apporté une contribution à l'étude du conjonctif histiocytaire, et montré que son blocage est d'autant plus grand que le nombre des injections est plus élevé.

Nous nous sommes attaché à éclairer le mécanisme de l'intoxication par des recherches chimiques quantitatives et histo-chimiques.

Nous avons montré que les préparations auriques n'avaient pas la même toxicité, et que la répétition des doses, mêmes faibles, était beaucoup plus dangereuse pour l'organisme que l'injection de doses fortes, mais espacées.

Les applications cliniques de toutes ces constatations se déduisent aisément, aussi nous n'insisterons pas davantage

Nous voudrions avoir fait œuvre utile, et contribué à la connaissance de la pharmacodynamie des sels d'or. Puisse-t-il en être ainsi.

Vu : bon à imprimer :
Le Président de la thèse,
H. COUTIÈRE.

Vu : le Doyen de la Faculté,
PAUL GUÉRIN.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

1. ACHARD, COSTE, CAHEN. — A propos des désordres hématologiques causés par les sels d'or (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 2/5/32).
2. AMEUILLE, HINAULT. — Les accidents de l'aurothérapie dans la tuberculose ; leur portée (*Paris médical*, 9/1/32).
3. AMEUILLE, BRAILLON. — Sept cas de syndromes agranulocytaires auriques (*Bull. et Mém. S. M. H. P.*, n° 32, 19/12/32).
4. AMEUILLE, KUDELSKI, JOSEPH. — Aleucie hémorragique d'apparition retardée (*B. M. S. M. H. P.*, n° 31, 12/12/32).
5. ANGERAS et GINSBOURG. — Agranulocytose post-chrysothérapique (*Soc. franç. d'Hématologie*, séance du 1/6/32).
6. ARMAND-DELILLE, GAVOIS et BAYLE. — Accidents sévères dus à la crysalbine en dépit de petites doses dans la tuberculose des enfants (*Rev. fr. de Pédiatrie*, janvier 1933).
7. BERNARD. — Sur la néphrite aurique (*B. M. S. M. H. P.*, 17/7/33 et *Paris médical*, 6/1/31).
8. BEYLOT et BAUDRIMONT. — *Manuel théorique et pratique d'Histologie*. Vigot, édit.
- 8 bis. BERNOU (M.). — Contribution à l'étude de la viscosité sanguine normale et pathologique. *Thèse médecine Paris*, 1934.
9. BIX. — (R. Stiftung). Guérison d'une angine agranulocytaire (*Wien. Klin. Wschr.*, n° 23, 1928).
10. BORCHARDT. — Ueber die experimentelle Chryosis bei Kaninchen und Hunden, und ihren Histochemischen (*Virchow Arch. für path. anat.*, p. 267 à 280, 1928).
11. BORDING et SECHER (K.). — Sanochrysin problems (*Acta Tub. Scandinavia*, avril 1929).
12. BOUIN. — *Eléments d'histologie*. Librairie Alcan, Paris, 1929.
13. BRAILLON. — Agranulocytose au cours de la chrysothérapie,

- rechute guérison ; éruption bulleuse et désordres sanguins après chrysothérapie (*Le Sang*, n° 2, 1933).
14. BRAILLON. — Agranulocytose et ictère grave au cours de l'aurothérapie.
 15. BRAILLON. — Agranulocytose, guérison ; reprise du traitement (*Le Sang*, n° 3, 1934).
 16. CAUJOLLE. — Les propriétés chimiques de l'or. Introduction à l'étude de l'aurothérapie (*Toulouse médical*, n° 6, 15/3/33).
 17. DE CAVALHO et FERREIRA DE MIRA. — Sanochrysine et sédimentation (*C. R. S. B.*, 9/4/26).
 18. CHABAUD, GINSBOURG et LANGLET. — Un cas de syndrome agranulocytaire fruste (*S. M. H. P.*, 13/12/33).
 19. CHALIER, MARTIN, NAUSSAC. — Sur l'agranulocytose (*Le Sang*, t. 2, 1932).
 20. CHALIER (J.), PLAUCHU, BADINAND. — Un cas de syndrome agranulocytaire post-aurique (*S. M. H. Lyon*, 6/3/34).
 - 20 bis. CHEVALIER (P.). — Les médications chimiques des anémies (*Le Monde médical*, n° 829, 1/6/33).
 21. CHEVALIER (P.), ELY (Z.), COLIN, FIEHRER. — Les destructions du sang au cours des chocs (*Le Sang*, n° 4, 1934).
 22. CIANNI. — La néphrite hemorragica di origine aurica (*Gazz. dei osp.*, 3/2/32).
 23. CLUSKEY et EICHELBERGER. — The effects of inject of sanochrysin on normal and tuberculous dogs. Part. I (normal) (*Amer. Rev. of Tub.*, déc. 1925, vol. 12, n° 4) Part. 2 (tuberculous) (*A. R. T.*, 11/26, vol. 14, n° 5).
 24. COLLIER. — Résultats expérimentaux de l'aurothérapie (*Rev. Medica Hamb.*, n° 8, 1929).
 25. CONTERNO. — Sur l'activité physiologique de l'or colloïdal (*C. R. S. B.*, p. 228, 1925).
 26. COQUOIN. — Recherches de l'or dans les milieux organiques (*C. R. S. B.*, p. 584-586, 1924) et en collaboration avec :
 27. CARNOT. — *J. P. C.*, 1926, p. 124.
 28. CORDIER et GAILLARD. — Résumé des accidents et contre-indications de la chrysothérapie (*Lyon médical*, 19/6/29).
 29. COSTE et BOURDERON. — Sur l'utilité des contrôles hématologiques chez les rhumatisants traités par les sels d'or (*Paris médical*, 3/12/32).
 30. COSTE, FORESTIER et BOURDERON. — Accidents biotropiques

- dus à l'or. Réaction focale. Bronchite aurique (*B. M. S. M. H. P.*, n° 24, 11/7/32).
31. COURMONT, GARDÈRE et PICHAT. — Rapport entre l'action bactéricide des sels d'or *in vivo* et *in vitro* vis-à-vis du B. K. (*C. R. S. B.*, n° 29, juin 1933).
 32. COURTOIS. — Anémie pernicieuse aplastique au cours du traitement chrysothérapique (*Bruxelles médical*, 5/12/33).
 33. COUTIÈRE. — Les éléments figurés du sang (*Biologie médicale*, n° 6, 1924).
 34. CRACIUM (E. C.) et CAFFE (L.). — La réticulo-endothéliose comme réaction de système (*Le Sang*, n° 3, 1933).
 35. DAVID. — Intolérance aux sels d'or. Erythrodermie palmo-plantaire (*Journ. Sc. méd. de Lille*, novembre 1930).
 36. DEMONFAUCON. — Contribution à l'étude de l'élimination et de l'absorption de la crysalbine (*Thèse Pharmacie Lyon*, 1932).
 37. DOXIADES. — Agranulocytose chronique (*Klin. Woch.*, 5/3/32).
 38. DUMAREST, LEBEUF, MOLLARD et PAVIE. — Intoxications, biotropisme, intolérance au cours des accidents de la chrysothérapie (*Journ. de Méd. et de Chir. pratiques*, 25/4/32).
 39. DUMAREST, MOLLARD et PAVIE. — Formule sanguine au cours de l'aurothérapie (*Soc. Biol.*, 20/6/31).
 40. DUMAREST, MOLLARD. — Sur un moyen d'accroître la tolérance des tuberculeux aux sels d'or (*Bull. Académie de Médecine de Paris*, juin 1932).
 41. DURON. — Etude de la vitesse de sédimentation dans 38 cas de tuberculose pulmonaire traités par les sels d'or (*Bull. médico-climatique de Camba*, n° 25, 1933).
 42. FABER (Knud). — Sanochrysine, chimiothérapie (*Acta Med. Scand.*, t. LXV, suppl. XVI, 1927).
 43. FAUTREL. — Etude expérimentale de la coagulation et de la résistance globulaire (*Thèse de Médecine, Paris*, 1934).
 44. FELDT. — Beitrage der Klinik der Tuberkulose, 1924, t. 57, p. 269.
 45. FELDT. — Chemotherapeutische Versuche mit Gold (*Klin. Woch.*, n° 24, 11/6/27, p. 1136).
 46. FELDT et WEGNER. — Chemotherapeutische Versuche mit Gold (*Klin. Woch.*, VII, p. 1034, 27/5/28).

47. FELDT (A.). — Chimiotherapie du Solganal (1^{er} suppl. des *Med. Mittlg.* Schering-Kahlbaum, 1930).
48. FEUILLE. — Les signes d'amoindrissement du terrain chez les hypersensibles ; hypophylaxie (*B. M. S. M. H. P.*, t. LIV, p. 1012, 13/6/30).
49. FERRATA. — Sur la signification morphologique des plaquettes (*Folia clinica, chimica e microscopica*, vol. 2, fasc. VIII, avril 1910).
50. FERNANDEZ. — Influenza di alcuni metalli pesanti sulla leucocitosi e la formula emoleucocitaria (*Arch. di Farm. e Terapia*. Palermo, 1911, t. XVII, p. 19).
51. FLANDIN, ESCALIER, SASSIER et JOLY. — Un cas d'agranulocytose mortelle par intolérance à l'or chez un tuberculeux pulmonaire (*B. M. S. M. H. P.*, n° 14, 8/5/33).
52. FRANDSEN JOH. — Untersuchungen uber Goldausscheidung bei mit Sanochysinbehandelten patienten mit Lungen-tuberkulose (*Act. Tub. Skand.*, vol. I, fasc. III, 1925).
53. FOURNIER et MOLLARET. — Suspensions huileuses de sels d'or dans la syphilis (*Soc. de Biologie*, séance du 6/3/26).
54. GALAVIELLE. — Contribution à l'étude de l'agranulocytose et des syndromes agranulocytaires (*Thèse Médecine Montpellier*, 1930).
55. GALLINAL. — Réaction microhistochimique de l'or sur les organes de tuberculeux traités par la Sanochrysine (*Zeitschrift*, p. 442-443, 1927).
56. GAUTHIER-VILLARS (P.). — Recherche histochimique de l'or (*C. R. S. B.*, t. 109, 1932).
57. GERLACH. — Der Elementnachweiss im Gewebe — der Gold und Silbernachweiss im Gewebe (*Virchows arch. f. anat. path.*, 282, 1931).
58. GERLACH, RUTHARDT, PRUSENE. — Der Elementnachweiss im gewebe ; die quantitative Bestimmung von Gold in Geweben mittels Spectralanalyse, rebit histochemischen Vergleichuntersuchungen (*Beitrage z. path. anat. und z. allgem.*, n° 91, p. 617 à 642, 1933).
59. GILBERT (A.) et WEINBERG (M.). — *Traité du Sang*, 4 vol. Baillière, édit., Paris, 1932.
60. GOUGEROT-BURNIER. — Erythrodermie kératosique palmaire bilatérale à la suite d'injections de sels d'or (*Bull. Soc. franç. de Dermat. et Syphil.*, février 1929).

61. GOURBILLON (P.). — L'or, remède de tous les temps (*Thèse Pharmacie Montpellier*, 1929).
62. GUTIEREZ, ALIX, PAZ, VEGA. — Modification expérimentale de la vitesse de sédimentation sous l'influence des préparations d'or au début du traitement (*Los Progressos de la chimica*, n° 6, 1933).
63. HALSBERG. — Dosage de l'or (*Schweizerische Apot. Zeit.*, p. 107, 28/11/25).
64. HANSBORG. — Excretion of Sanochrysin (*Ugeskrift for Læger*, 20/8/25).
65. HANSBORG et LOMHOLDT. — Untersuchung über Zirkulation, Ausscheidung und Ablagerung des Goldes mit Sanochrysinbehandlung (*Acta Tub. Skandinav.*, vol. I, fasc. 3, p. 255, 1925).
66. HENIUS et WEILER (G.). — La répartition quantitative de l'or après traitement par les sels d'or, chez les lapins sains (gesunder) (*Biochemische Wochenschrift*, t. 197, p. 343, 1928).
67. HENIUS et WEILER (G.). — *Id.*, chez les lapins tuberculeux (tuberkulieren) (*Bioch. Woch.*, t. 2, p. 204, 1929).
68. HINAULT-BRILLON. — Huit cas de purpura au cours de la chrysothérapie (*Revue de la Tuberculose*, 4/4/33).
69. HINAULT-MOLLARD. — Traitement aurique de la tuberculose. Vigot, édit.
70. HOUGHTON. — Influence of gold salts on haemogram in pulmonary tuberculosis (*Tuberculosis*, n° 13, p. 385 à 396, juin 1932).
71. HUDELO et RABUT. — Traitement du lupus érythémateux par les métaux lourds (*Gazette des Hôpitaux*, 29/8/34).
72. HUGUES et SHRISVATAVA. — Blood changes following injection of Sanochrysin in pulmonary tuberculosis (*British Med. Journ. Land.*, 16/8/30).
73. HUGUES et SHRISVATAVA. — Leucocyts changes following injection of Sanochrysin in pulmonary tuberculosis and their signifiante (*Indian Journ. Med. Research.*, n° 19, p. 585 à 591, octobre 1931).
74. ISSEKUTZ (von). — Pharmacologie de l'or (*Arch. f. experimen. Pathologie und Pharmacologie*, t. 15, 1930).
75. ISSEKUTZ (von) et LEINZEINGER. — Beitrage zur pharmacologie die Goldverbindungen (*Arch. für Exper. Pathol. und Pharmacol.*, t. 152, août 1931).

76. JACOB et DOUADY. — Agranulocytose chez des malades traités par des injections de crysalbine. Toxicité probable des composés auriques (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 19/5/30, p. 539 à 547).
77. JACQUELIN et ALLANIC. — Sur un nouveau cas d'agranulocytose post-chrysothérapique (*B. M. S. M. H. P.*, 22/4/32).
78. JOLLY. — *Traité d'Hématologie*. Maloine, édit. Paris, 1923.
79. JUILLARD. — Contribution à l'étude pharmacodynamique des dérivés du thiopropanol-sulfonate de sodium (*Thèse Pharmacie Lyon*, 1931).
80. JULLIEN et MOLLARD. — Auro-sensibilité et auro-résistance (*Journal Médecine de Bordeaux*, 20/12/32).
81. JULLIEN. — Remarques sur les accidents sanguins de la chrysothérapie (*Société d'études scientifiques sur la tuberculose*, 9/12/33).
82. JUST et LIEB. — Sur les solutions d'or, d'après Fourweather (*Wiener klinische Wochenschrift*, n° 28, 1/7/33).
83. KAHANE (E.). — Action de l'acide perchlorique sur les matières organiques et ses applications à la chimie analytique. I. Généralités : II. Applications. Hermann, édit., Paris, 1934.
- 83 bis. KAHANE (E.) et STEFANESCO. — Application de la méthode de destruction nitro-sulfo-perchlorique à l'étude toxicologique de l'or (*B. S. C. B.*, 1933, 15, 1239-1246).
84. KLIENEBERGER et KARL. — Die blut morphologie der laboratorien Tiere. J. Barth, édit. à Leipzig, 1927.
85. LAFONT. — Dix ans de chrysothérapie : 1924-1934 (*Progrès médical*, 3/3/34).
86. LEBEUF et MOLLARD. — Les sels d'or en dermatologie et en syphiligraphie (importante bibliographie). Paris, 1932. Masson, édit.
87. LEBEUF et MOLLARD. — Sur les suspensions d'or dans l'huile (*Paris médical*, 29/8/31 et *Feuillets médicaux*, déc. 1931).
88. LEITNER. — Tuberculosis, Gold therapy, Toxic symptoms following use of Lopion (*Beitr. z. Klin. d. Tuber.*, 1930).
89. LEMAIRE (A.). — Chrysothérapie des affections non tuberculeuses (*Progrès médical*, n° 47, nov. 1931).
- 89 bis. LEROUX (H.). — Détermination de la viscosité sanguine à l'aide du viscosimètre de Baume (*Soc. Pharm. Paris*, 1/3/33).

90. LEVADITI, GIRARD et NICOLAU. — Action tréponémicide de l'or et du platine (*C. R. Ac. Sc.*, t. 181, p. 163, 1925).
91. LÉVI. — L'épreuve de la sédimentation des hématies au cours du traitement de la tuberculose pulmonaire (*Tunisie médicale*, n° 26, p. 57 à 72, février 1932).
92. LOMBARDO. — Ricerche tossicologiche e histochemiche su alcuni preparati di oro (*Sperimentale Firenze*, t. LXX, p. 532 à 550, 1916).
93. LOMHOLDT. — Electrolystick metode til Bestemmelse af smaa maengder guld (Sanocrysin) i organisk substans (*Ugeskrift. f. Laeger*, n° 32, 6/8/25).
94. LOMHOLDT. — Die Zirkulation des Goldes bei der Sanocrysinbehandlung (*Biochemische Zeitschrift*, t. CLXXII, Cahiers 1 à 3, p. 141, 1926).
95. MASSON. — *Traité des tumeurs*. Maloine, édit.
96. MAYR et MONCORPS. — Milz und Eosinophilie (*Virch.arch.*, t. CCLVI, 1925).
97. MÉNÉTRIER et AUBERTIN. — La leucémie myéloïde. Encyclopédie Léauté. Masson, édit.
98. MIDY. — Le conjonctif histiocytaire (*Thèse Pharmacie Paris*, 1934).
99. MISCHULOW, KRUMWIEDE. — Colorimetric reaction between gold chloride and toxins, apparently indicative of toxic strenght (*Journ. of Immun.*, n° 14, juillet 1927).
100. MOLLARD, PAVIE. — Quatre années de recherches sur la chrysothérapie (*Rev. belge Tub.*, t. 22, n° 5, p. 175, 1931).
101. MOLLARD, PAVIE. — Etude des réactions du sang au cours de la chrysothérapie (*C. R. S. B.*, 1931).
102. MOULINS (Dr). — Les accidents consécutifs au traitement par les sels d'or (*Causeries médicales et littéraires*, n° 7, oct. 1931).
103. NEERGARD. — Contribution à la pharmacologie de la Sano-chrysin (*Schw. Med. Woch.*, 23/10/26).
104. NIGOUL-FOUSSAL. — Nécessité d'associer aux sels d'or, pour augmenter leur tolérance, un sel injectable de calcium (*Les Sc. méd.*, 31/1/34).
105. NOGUER-MORE. — Traitement du lupus érythémateux par l'aurothiosulfate de sodium et le soufre (*Gazette des Hépitaux*, 29/8/34).

106. NORMET, TARDIEU. — Cellule de Rieder, plasmocyte et polycaryocyte (*Le Sang*, t. III).
107. OKKELS. — Détection histochimique de l'or et du plomb (*C. R. S. B.*, n° 102, p. 1089 à 1091, 9/1/30).
108. PAVIE, MOLLARD, LEFÈVRE. — Evolution de la formule sanguine au cours de l'aurothérapie (*Rev. Tub.*, n° 13, octobre 1932).
109. PAVIE, MOLLARD. — Modification de la formule leucocytaire au cours des accidents du traitement aurique (*Lyon médical*, 16/10/32).
110. PICON. — Préparations et propriétés des aurothiosulfates de quinine, d'ammonium et de calcium. *J. P. C.* 1/2/1935.
- 110 bis. PICON. — Contribution à l'étude physiologique de quelques sels complexes thio-aureux (*J. P. C.*, 1/3/35).
111. POLICARD, DUFOURT, ANSLETT, PETEY. — Applications de la méthode histospectrographique à la localisation de l'or dans l'organisme au cours de la chrysothérapie (*Bull. d'Histo. appliquée à la Physiol.*, n° 10, p. 59 à 69, février 1933).
112. POLICARD. — Histopectrographie de l'or (*Journ. Méd. Lyon*, 5/4/33).
113. POLICARD, DUFOURT et PETEY. — Localisation de l'or dans l'organisme au cours de la chrysothérapie. Son étude par l'histospectrographie (*Lyon médical*, n° 152, p. 42-44, 9 juillet 1933).
114. PRENANT, BOUIN, MAILLARD. — Histologie, 2 vol. Schleicher, édit.
115. RATHERY, DEROT, DOUBROW et JAMET (M^{lle}). — Chrysopexie et chrysocyanose (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, n° 24, 16 juillet 1934).
116. RIEUX. — Hématologie clinique. Doin, édit.
117. ROLIN. — Contribution à l'étude du traitement de la tuberculose pulmonaire par l'aurothiosulfate de sodium (*Thèse Médecine Lyon*, 1926-1927, n° 20).
118. ROSENTHAL (G.). — Le problème angoissant de l'aurothérapie de la tuberculose (*Soc. Méd. Paris*, 28/4/34).
119. SABRAZÈS. — L'érythème desquamatif récidivant de l'aurothérapie (*Gazette hebdom. Sc. méd.*, n° 24, 12/6/32).
120. SCHLEIP (K.) und ALDER (A.). — Atlas der Blutkrankheiten. Berlin, Schwarzenberg, édit.

121. SCHLOSSBERGER (H.), KOLLE, WASSERMANN. — *Handbuch der pathol. Mikroorganismen*, p. 675-688, 1930.
 122. SÉCHER (K.). — Sanochrysin Problems (*Act. Tub. Skand.*, n° 2, 1927).
 123. SÉCHER (K.). — Dosages et résultats du traitement par la Sanochrysin (*The Lancet*, t. CCXXI, 19/12/31).
 124. SPADOLINI. — Quelques nouveaux aspects fonctionnels du système réticulo-endothélial (*Le Sang*, n° 7, 1933).
 125. STEFANESCO. — Contribution à l'étude de la toxicologie de l'or (*Thèse-Pharmacie Paris*, 1933).
 126. STEPHANI (Th. et I.). — Analyse de 400 publications concernant la chrysothérapie (*Progrès médical*, 1928, p. 1861, 1931, p. 1689).
 127. STEPHANI, DELORE. — Effet de la Sanochrysin sur la résistance générale des tuberculeux pulmonaires, exprimé par la variation de la formule d'Arneth (*Progrès médical*, n° 40, 3/10/31).
 128. TAGLIABÜE. — Elimination de l'or chez les animaux tuberculeux traités par la Sanochrysin (*Bull. Soc. Chir. Méd. Paris*, 1926).
 129. TIFFENEAU. — Aurothérapie (*Paris médical*, 16/7/32).
 130. TRUC et ARNAL. — Urémie nerveuse chez un tuberculeux traité par l'or (*Arch. Soc. Sc. méd. Biol. Montp.*, 1/3/1932).
 131. WALBUM. — Action catalysante des sels métalliques sur la production des anticorps (*C. R. S. B.*, t. LXXXIX, p. 1007 à 1010, 1923).
 132. WEIL (P. E.) et GROS (M^{lle}). — Les sels d'or organiques rendent le sang incoagulable (*C. R. S. B.*, 17/10/31).
 133. WEIL (P. E.) et BOUSSER. — Etats hémorragiques post-auriques (*Le Sang*, n° 7, 1932, p. 801).
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS	5
INTRODUCTION	8

PREMIÈRE PARTIE

RECHERCHES HÉMATOLOGIQUES

Préliminaires	11
Embryologie des cellules sanguines	13
Description des éléments figurés du sang	18
Sels d'or employés en thérapeutique	23
Marche suivie lors des injections et des prélèvements	27
Technique des numérations globulaires.	28
Recherches sur les variations quantitatives des éléments du sang après l'expérimentation	31
Recherches sur les variations qualitatives de la formule leucocytaire	34
Techniques	34
Résultats expérimentaux	37
1 ^{re} série d'essais	38
2 ^e série d'essais	47
3 ^e série d'essais	57
Accidents cliniques observés	71
Empreintes	75
Recherches biologiques	77

DEUXIÈME PARTIE

RECHERCHES TOXICOLOGIQUES

Destruction des matières organiques	81
Dosage de l'or (Méthode).	85
Résultats expérimentaux	87

TROISIÈME PARTIE

RECHERCHES HISTOLOGIQUES

Techniques	95
Constatactions histopathologiques	100
Globulins	109
Cellules à protoplasme bourgeonnant	111
Relations entre les Poly. B et Ampho	113
Etude histochimique de la localisation de l'or	115
CONCLUSIONS	121
BIBLIOGRAPHIE	123

